

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Terapéutica



**“BÚSQUEDA DE MARCADORES
GENÉTICOS PREDICTORES DE RESPUESTA
A FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL
TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS”**

Memoria que presenta **Rocío M^a Prieto Pérez** para optar al Grado de
Doctor

Directores:

Dr. Francisco Abad Santos

Dra. Teresa Cabaleiro Ocampo

Madrid, 2015



Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Don **Francisco Abad Santos**, Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa y Profesor asociado del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Doña **M^a Teresa Cabaleiro Ocampo**, Investigadora Doctora del Instituto Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid, CERTIFICAN:

Que Doña **Rocío M^a Prieto Pérez**, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación “BÚSQUEDA DE MARCADORES GENÉTICOS PREDICTORES DE RESPUESTA A FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS” con objeto de obtener el Grado de Doctor.

Como directores del trabajo hacemos constar que ha sido realizado con todas las garantías técnicas y metodológicas, y que las conclusiones obtenidas son plenamente válidas, siendo considerado, por tanto, apto para ser presentado como Tesis Doctoral.

En Madrid, a 1 de Octubre de 2015.

Fdo. **Dr. Francisco Abad Santos**

Fdo. **Dra. Teresa Cabaleiro Ocampo**

**A mi familia,
En especial a mis abuelos,
Diego y Rosa,
MI EJEMPLO A SEGUIR**

"La perseverancia, el ánimo y las ganas de avanzar son las herramientas que te permiten llegar a donde quieres"

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ABREVIATURAS	9
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
1. FARMACOGENÉTICA. CONCEPTOS GENERALES.....	15
2. VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO..	17
3. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN POBLACIONALES	19
3.1. CÁLCULO DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS	20
3.2. CÁLCULO DEL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG	20
3.2.1. Equilibrio de Hardy-Weinberg para un gen ligado al sexo	21
3.3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE UN SNP CON EL FENOTIPO	22
3.4. ANÁLISIS DEL DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO	25
3.5. ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS.....	26
4. ENFERMEDADES COMPLEJAS Y ESTRATEGIAS PARA SU ESTUDIO..	26
5. PSORIASIS	28
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	28
5.2. INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS.....	30
5.3. GENÉTICA DE LA PSORIASIS	33
5.4. TRATAMIENTOS	35
5.4.1. Fármacos anti-TNF	35
5.4.2. Otros fármacos biológicos	40

6. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO: ÍNDICE DEL AREA Y LA GRAVEDAD DE LA PSORIASIS (PASI).....	41
7. FARMACOGENÉTICA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS MODERADA-GRAVE	43
7.1. <i>ANTI-TNF</i>	44
7.2. <i>OTROS FÁRMACOS BIOLÓGICOS</i>	47
OBJETIVOS	51
MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	57
2. SELECCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS	60
3. PROCESADO DE LAS MUESTRAS	62
4. GENOTIPADO	62
5. CONTROLES DE CALIDAD	63
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	65
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	67
I. Selección de polimorfismos asociados con psoriasis y otras enfermedades relacionadas, y con la respuesta al tratamiento	69
<i>I.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS SELECCIONADOS QUE SE ASOCIAN CON LA PSORIASIS Y OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS</i>	70
<i>I.2. POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF</i>	74
II. Estudio de casos y controles: polimorfismos asociados con la psoriasis moderada-grave en placas.	81
<i>II.1. RESULTADOS</i>	82
<i>II.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN</i>	82
<i>II.1.2. RESULTADOS DE GENOTIPADO</i>	83
<i>II.1.3. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA PSORIASIS</i>	83

II.1.4. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17F E IL17A Y LA PSORIASIS.....	87
II.1.5. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA ARTRITIS PSORIÁSICA	88
II.1.6. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA PSORIASIS TIPO I Y TIPO II	90
II.2. DISCUSIÓN.....	93
II.2.1. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS	93
II.2.2. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17F E IL17A Y LA PSORIASIS.....	98
II.2.3. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA ARTRITIS PSORIÁSICA	100
II.2.4. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS TIPO I Y TIPO II	101
III. Polimorfismos asociados con la respuesta a los fármacos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave.....	107
III.1. RESULTADOS.....	108
III.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	108
III.1.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF	110
III.1.3. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS Y LA EFICACIA DE USTEKINUMAB.....	114
III.1.4. POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17A E IL17F Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	114
III.2. DISCUSIÓN	117
III.2.1. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF	117
III.2.2. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS Y LA EFICACIA DE USTEKINUMAB.....	123
III.2.3. POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17A E IL17F Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	123

IV. Reacciones psoriasiformes paradójicas tras el tratamiento con fármacos biológicos asociadas con polimorfismos genéticos en pacientes con psoriasis moderada-grave	127
<i>IV.1. RESULTADOS.....</i>	<i>127</i>
<i>IV.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN</i>	<i>127</i>
<i>IV.1.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LAS REACCIONES PSORIASIFORMES.....</i>	<i>129</i>
<i>IV.2. DISCUSIÓN.....</i>	<i>130</i>
<i>IV.1.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LAS REACCIONES PSORIASIFORMES.....</i>	<i>130</i>
DISCUSIÓN GLOBAL.....	135
CONCLUSIONES	143
AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN	147
BIBLIOGRAFÍA	153
ANEXOS	177
Tabla S1. Polimorfismos asociados con la psoriasis y relacionados con el sistema inmune	179
Tabla S2. Preselección de polimorfismos	184
Tabla S3. Descripción de los polimorfismos analizados en el CEGEN.....	201
Tabla S4. Polimorfismos asociados con la psoriasis: 191 pacientes con psoriasis vs. 197 controles	210
Tabla S5. Haplotipos significativos asociados con la psoriasis.....	214
Tabla S6. Resultados del análisis univariante y multivariante para los polimorfismos en <i>IL17F</i> e <i>IL17A</i> : pacientes con y sin artritis psoriásica vs. controles	215

Tabla S7. Resultados del análisis univariante y multivariante para polimorfismos en <i>IL17F</i> e <i>IL17A</i> : pacientes con psoriasis tipo I y tipo II vs. controles	216
Tabla S8. Revisión de los SNP asociados con psoriasis tipo I y tipo II	217
Tabla S9. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 a los 3 meses del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis.....	220
Tabla S10. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 a los 6 meses del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis.....	222
Tabla S11. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 al año del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis.....	223
Tabla S12. Resultados de los haplotipos significativos para los SNP en desequilibrio de ligamiento mostrados en las Tablas S9, S10 y S11	225
Tabla S13. Polimorfismos asociados con reacciones psoriasiformes: 136 pacientes sin reacciones psoriasiformes vs. 25 pacientes con estas reacciones	226
<i>Curriculum vitae</i> : Actividades de formación e investigación llevadas a cabo durante el periodo de realización de la presente tesis doctoral.....	228

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Representación de las posibles combinaciones para un SNP T>G en un cromosoma autosómico	18
Tabla 2. Codificación de los genotipos para evaluar los diferentes modelos de herencia.....	24
Tabla 3. Polimorfismos que se han asociado con la respuesta a fármacos biológicos en psoriasis	47
Tabla 4. Información de las sondas TaqMan® utilizadas en el estudio de polimorfismos en los genes <i>IL17A</i> e <i>IL17F</i>	63
Tabla 5. Polimorfismos en citoquinas asociados con psoriasis y otras enfermedades autoinmunes.....	71
Tabla 6. Polimorfismos asociados con la respuesta terapéutica en psoriasis y otras enfermedades relacionadas	75
Tabla 7. Polimorfismos asociados con psoriasis: 191 pacientes con esta enfermedad vs. 197 controles	84
Tabla 8. Polimorfismos asociados con psoriasis (sin artritis psoriásica): 145 pacientes sin artritis psoriásica vs. 197 controles	86
Tabla 9. Frecuencias genotípicas y alélicas de polimorfismos estudiados en los genes <i>IL17A</i> e <i>IL17F</i> en la población de controles y pacientes.....	87
Tabla 10. Polimorfismos asociados con artritis psoriásica: 46 pacientes con artritis psoriásica vs. 197 controles	88
Tabla 11. Polimorfismos asociados con artritis psoriásica (N=46) vs. pacientes sin esta enfermedad (N=145)	89
Tabla 12. Resultados significativos del análisis univariante y multivariante: 155 pacientes con psoriasis tipo I vs. 197 controles	91
Tabla 13. Resultados significativos del análisis univariante y multivariante: 155 pacientes con psoriasis tipo I vs. 36 pacientes con tipo II	92

Tabla 14. Descripción de polimorfismos asociados con la psoriasis moderada-grave en nuestro estudio	93
Tabla 15. Características fenotípicas de los pacientes con psoriasis	109
Tabla 16. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 a los 3 meses del tratamiento (N=144)	111
Tabla 17. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 a los 6 meses del tratamiento (N=133)	112
Tabla 18. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 al año del tratamiento (N=113).....	113
Tabla 20. Resultados de eficacia de los fármacos anti-TNF y ustekinumab para el rs763780, rs2275913 y rs10484879 a las 12-16 y 24-28 semanas del tratamiento (PASI75).....	115
Tabla 21. Datos descriptivos de la población del estudio de reacciones psoriasiformes.....	128
Tabla 22. Datos descriptivos de los 25 pacientes que desarrollaron una reacción psoriasiforme	129
Tabla 23 Polimorfismos asociados con reacciones psoriasiformes: 136 pacientes sin reacciones psoriasiformes vs. 25 pacientes con estas reacciones	130

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de psoriasis.....	29
Figura 2. Representación esquemática de la inmunopatogenia de la psoriasis y su relación con otras enfermedades autoinmunes	31
Figura 3. Paciente con psoriasis en placas antes y después del tratamiento con anti-TNF.....	36
Figura 4. Estructura proteica tridimensional y molecular del infliximab y adalimumab	37
Figura 5. Estructura proteica tridimensional y molecular de etanercept	38
Figura 6. Escalas para evaluar la gravedad de la psoriasis.....	42
Figura 7. Pacientes y controles reclutados durante el estudio	58
Figura 8. Ejemplo de un resultado para un SNP por la tecnología de Illumina (Veracode®).....	64

ABREVIATURAS

A: Adenina

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AIC: Criterio de Información de Akaike

ARN: Ácido Ribonucleico

BSA: Superficie Corporal Afectada (*Body Surface Area*)

C: Citosina

CEGEN: Centro Nacional de Genotipado

DL: Desequilibrio de Ligamiento

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*)

FDA: Food and Drug Administration

G: Guanina

GWAS: Estudios de Asociación de Genoma Completo (*Genome-Wide Association Study*)

IC: Intervalo de Confianza

IL: Interleuquina

NF- κ B: Factor Nuclear kappa beta

OR: Odds Ratio o Proporción de Probabilidad

PASI: Índice del Área y la Gravedad de la Psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*)

SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*)

T: Timina

Th: linfocitos T *helper* o colaboradores

TNF: Factor de Necrosis Tumoral (*Tumour Necrosis Factor*)

UTR: Regiones No Traducidas (*Untranslated Region*)

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel con un importante componente genético. Los fármacos anti-tumor de necrosis tumoral (TNF) son eficaces en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, no curan la enfermedad, son caros, no todos los pacientes responden al tratamiento (~30%) y pueden producir efectos adversos graves. Por ello, es fundamental estudiar biomarcadores, como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que permitan predecir qué pacientes serán respondedores o no a un determinado fármaco. El número de estudios farmacogenéticos realizados en psoriasis es muy limitado y se requiere una replicación de los resultados. Además, el avance del conocimiento en la etiopatogenia de la psoriasis ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que suponen una alternativa terapéutica para los pacientes no respondedores. Por tanto, entre los objetivos de nuestro estudio destacan la selección e identificación de SNP para evaluar su influencia en el desarrollo de la psoriasis con respecto a controles sanos, así como su asociación con la predicción de la respuesta terapéutica a los fármacos biológicos y el desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas a consecuencia del tratamiento.

El estudio de la búsqueda de marcadores genéticos que pueden modificar el riesgo de desarrollar psoriasis (N=191 pacientes vs. 197 controles) mostró 9 SNP significativos en los genes *PTPN22*, *CD226*, *TYK2*, *IL12B*, *IL1A*, *SLC22A4*, *TNFAIP3*, *HLA-C* e *IKBKB*. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del sistema inmune en el desarrollo de la psoriasis moderada-grave en placas y podrían mejorar el entendimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad.

El estudio de eficacia (N=144 pacientes tratados con anti-TNF) mostró una asociación entre polimorfismos en los genes *PGLYR4*, *ZNF816A*, *CTNNA2*, *IL12B*,

MAP3K1 y *HLA-C* y la respuesta a los 3 meses del tratamiento (PASI75). No obstante, los únicos SNP replicados a los 6 meses del tratamiento se localizaron en los genes *IL12B* y *MAP3K1*. Además, el polimorfismo en *IL12B* fue significativo al año del tratamiento. Otros genes asociados con la respuesta terapéutica a los anti-TNF a los 6 meses del tratamiento fueron *FCGR2A*, *HTR2A* y *CDKAL1*. Este estudio es el primero en mostrar una posible asociación entre estos polimorfismos y la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, la psoriasis mejora cuando la IL17 es bloqueada y se ha demostrado la eficacia de los fármacos anti-IL17. Además, los anti-TNF afectan a la ruta de señalización de la IL17. Por ello, se buscó una posible asociación entre 3 SNP adicionales en los genes *IL17A* e *IL17F* y la psoriasis y/o la respuesta a los fármacos anti-TNF y ustekinumab. Los resultados sólo mostraron una asociación entre el rs763780 (*IL17F*) y la respuesta a ustekinumab (N=70) e infliximab (N=37) a los 3 y 6 meses, así como, una asociación entre el rs763780 y la respuesta a adalimumab a los 6 meses del tratamiento (N=67).

Hubo 25 pacientes que desarrollaron reacciones psoriasiformes paradójicas a consecuencia del tratamiento con anti-TNF (22 psoriasis *guttata* y 3 eritrodérmica). Los resultados mostraron 5 SNP en los genes *IL23R*, *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* y *TAP1* asociados con estas reacciones cutáneas. Este es el primer estudio que se realiza en este campo en psoriasis. Previamente sólo se había asociado el gen *IL23R* con el desarrollo de estas lesiones en enfermedad inflamatoria intestinal.

Finalmente, podemos concluir que la información recopilada en este estudio puede ser de interés para aumentar los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de la psoriasis y acercarnos un poco más a la medicina personalizada.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. FARMACOGENÉTICA. CONCEPTOS GENERALES.

Entre los hitos históricos de la genética y la biología molecular podemos destacar desde el descubrimiento de la doble hélice de ADN por Watson y Crick en 1953 (Watson y Crick 1953) hasta el desarrollo de los métodos de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) por Sanger y Gilbert en 1977 (Maxam y Gilbert 1977; Sanger et al. 1977), la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por Kary Mullis en 1985 (Mullis et al. 1986) y la secuenciación completa del genoma humano que se inició en 1990 y se concluyó en 2003 (Lander et al. 2001; Venter et al. 2001). Este último hito supuso una revolución en el mundo de la biomedicina y de la farmacogenética.

La farmacogenética es la disciplina que estudia las variaciones de la secuencia de ADN que se relacionan con la respuesta a los fármacos (EMA 2007), es decir, tiene como finalidad una medicina personalizada. A pesar de las grandes perspectivas planteadas hace unos años, la aplicación de la farmacogenética en la práctica clínica sigue siendo reducida aunque cada vez es más habitual su empleo.

La FDA (Food and Drug Administration) publica en su página web (<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>) todos los biomarcadores que pueden tener un papel relevante (1) en la identificación de pacientes respondedores o no respondedores a un determinado fármaco, (2) en la predicción del riesgo de desarrollar un determinado efecto adverso y (3) en la optimización de la dosis de los fármacos (Tutton 2014). Algunos ejemplos de biomarcadores utilizados en la práctica clínica habitual son:

1. La detección de polimorfismos en el gen de la interleuquina (IL)-28B para predecir la respuesta a interferón pegilado y ribavirina utilizados en el tratamiento de la hepatitis C. El genotipo CC para el rs12979860 se asocia con una buena respuesta al tratamiento. La respuesta se determina por alcanzar o no la respuesta viral sostenida, que es la negatividad del virus (no detección de su ácido ribonucleico o ARN) 6 meses después de finalizar el tratamiento (Suppiah et al. 2009).
2. La identificación de la presencia o ausencia del alelo HLA-B*5701 asociado con el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad a abacavir, un antirretroviral utilizado en el tratamiento de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Mallal et al. 2008).
3. La determinación de polimorfismos en el gen de la tiopurina metiltransferasa (*TPMT*; *2, *3A, *3B, *3C) permite realizar una recomendación de la dosis de la azatioprina o 6-mercaptopurina utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, para prevenir el rechazo de trasplantes y para la leucemia linfoblástica aguda, ya que la deficiencia de la enzima está asociada a toxicidad hematológica grave (Cabaleiro et al. 2012).

A pesar de que existen biomarcadores validados para fármacos utilizados en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias autoinmunes (como por ejemplo, la determinación del genotipo *TPMT*), hasta la fecha la FDA no ha registrado ningún biomarcador predictor de la respuesta al tratamiento de psoriasis o de reacciones adversas derivadas del mismo.

2. VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La variabilidad interindividual depende, entre otros factores, de la combinación de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que en conjunto producen un fenotipo de susceptibilidad a una determinada enfermedad o un perfil de respuesta a un fármaco (Xing et al. 2010). Las variaciones en la secuencia de ADN que codifican dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, pueden afectar a la eficacia de los fármacos y causar respuestas variables en pacientes diferentes (Eichelbaum et al. 2006). Estas variaciones se pueden ocasionar por mutaciones puntuales de un solo cambio de base, es lo que conocemos como polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).

Para cada gen hay 2 formas alternativas que se denominan alelos (un alelo tiene procedencia materna mientras el otro tiene procedencia paterna). Las bases o nucleótidos pueden ser de 4 tipos: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). Las bases aparean específicamente en la doble hélice de ADN, de tal forma que la A establece un enlace doble de hidrógeno con la T ($A=T$) y la C un triple enlace de hidrógeno con la G ($C\equiv G$) (Mathews y Van Holde 2002). Un SNP constituye un cambio de base en una posición concreta del ADN.

En los cromosomas autosómicos (del 1 al 22) el genotipo de un individuo para un determinado marcador viene dado por la combinación de los dos alelos en un mismo *locus* (por ejemplo el cambio de T por G; $T>G$). Para el cambio $T>G$ las 3 posibles parejas de alelos son: TT (genotipo más frecuente, silvestre o *wild type*), TG (heterocigoto) y GG (genotipo menos frecuente o mutante; Tabla 1) (Inieta et al. 2005).

Tabla 1. Representación de las posibles combinaciones para un SNP T>G en un cromosoma autosómico.

INDIVIDUO	ORIGEN DE LA SECUENCIA	SECUENCIA
1	Materna	TTGACTCCATG
	Paterna	TTGACTCCATG
2	Materna	TTGACTCCATG
	Paterna	TTGACGCCATG
3	Materna	TTGACGCCATG
	Paterna	TTGACTCCATG
4	Materna	TTGACGCCATG
	Paterna	TTGACGCCATG

Un SNP también se puede definir como la variación más frecuente del genoma humano que se localiza de forma ubicua. Se estima que la frecuencia de aparición de un SNP es 1 cada 250-300 pares de bases (Consortium 2004). Para que verdaderamente una mutación pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población.

El proyecto internacional HapMap es una herramienta de gran ayuda a la hora de trabajar con SNP, ya que permite conocer las frecuencias genotípicas y alélicas para cada SNP dentro de una determinada población (asiática –japonesa y china-, africana y caucásica) (Consortium 2003).

Los SNP pueden localizarse en diferentes regiones a lo largo del genoma, pudiendo ocasionar un cambio de aminoácido (no sinónimos) o no (sinónimos). Por tanto, los SNP pueden dar lugar a una alteración en la expresión o actividad de las proteínas. Por ejemplo:

- SNP en el promotor pueden ocasionar alteraciones en la transcripción génica;

- SNP en regiones 5' no traducidas (5'UTR) pueden afectar a la traducción de ARN en proteínas;
- SNP en regiones 3' no traducidas (3'UTR) pueden causar alteraciones en la estabilidad del ARN mensajero (ARNm);
- SNP en regiones codificantes pueden alterar la actividad de la proteína; y
- SNP en intrones pueden afectar al procesamiento (ajuste alternativo o *splicing*) del ARN pudiendo afectar a la síntesis proteica.

Otros mecanismos que originan variaciones en la secuencia del ADN son las inserciones, deleciones, repeticiones en tándem (*Variable Number of Tandem Repeats* o VNTR). Sin olvidarnos de las variaciones en el número de copias (*Copy Number Variations* o CNV), las duplicaciones que pueden producir un aumento de la actividad de una proteína, así como, las deleciones de genes enteros pueden disminuir la actividad proteica (Feuk et al. 2006).

3. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN POBLACIONALES

En los estudios de asociación poblacionales los polimorfismos más habituales objeto de estudio son los SNP. Estos estudios permiten identificar factores de susceptibilidad a una determinada enfermedad o bien de respuesta al tratamiento.

Cualquier estudio de asociación genética consta de las fases estadísticas que se muestran a continuación.

3.1. CÁLCULO DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS

Estimar las frecuencias alélicas y genotípicas de un polimorfismo consiste en calcular la prevalencia en la población de cada alelo y de cada genotipo posible.

Las frecuencias genotípicas se estiman directamente calculando la proporción de individuos con cada genotipo. Por ejemplo, si observamos 110 sujetos con genotipo TT de un total de 200, la frecuencia genotípica para TT será 0,55 (110/200).

Las frecuencias alélicas se calculan teniendo en cuenta la proporción de cada alelo y tomando como unidad de observación el cromosoma (cada individuo tiene 2 cromosomas). Por ejemplo, si de 200 sujetos, 110 son TT y 75 TG. La frecuencia del alelo T será $0,74 = (110 + [75/2])/200$ (Iniesta et al. 2005).

3.2. CÁLCULO DEL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG

En 1908, G.H. Hardy y W. Weinberg demostraron, por separado, que “en una población de gran tamaño donde los individuos se aparean al azar y se pueden reproducir por igual, el proceso de la herencia, por sí mismo, no cambia las frecuencias alélicas ni genotípicas a lo largo del tiempo”. Por tanto, el principio de Hardy-Weinberg enuncia que, en ausencia de fuerzas (mutaciones), la descripción del sistema no cambia en el tiempo una vez alcanzado el equilibrio, y que la consecución de éste puede llevar una o más generaciones (Hardy 1908; Weinberg 1908).

El principio de equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos (Iniesta et al. 2005). En el ejemplo anteriormente comentado (Tabla 1), si llamamos “p” a la frecuencia del alelo T (alelo mayoritario; $p=0,74$) y “q” a la

frecuencia de G (alelo minoritario; $q=1-0,74=0,26$, ya que $p+q=1$), los tamaños muestrales esperados para cada genotipo de equilibrio son: Np^2 (TT), $2Npq$ (TG) y Nq^2 (GG), siendo N el tamaño de la muestra ($N=200$). Por tanto, siguiendo el ejemplo, los tamaños muestrales esperados serán: 109,52 para TT, 76,96 para TG y 13,52 para GG. Estos tamaños muestrales esperados se pueden comparar con los observados utilizando el test χ^2 ($[\text{frecuencias observadas} - \text{esperadas}]^2 / \text{frecuencias esperadas}$) (Inieta et al. 2005).

Antes de realizar un análisis de asociación se debe comprobar si se cumple el equilibrio en la muestra de controles (como representantes de la población general). Una desviación en el EHW puede indicar un sesgo en la genotipación de los datos o bien relaciones de parentesco o consanguinidad entre los individuos (Inieta et al. 2005). Por ello, es muy importante que nuestra población se haya seleccionado al azar y revisar que los individuos no estén emparentados entre sí. Una consideración a tener en cuenta es que para un nivel de significación de 0,05, por azar puede observarse una falta de ajuste esperado, aunque la condición de transmisión de alelos sea correcta en la población del estudio (Inieta et al. 2005). También hay que tener en cuenta que en la muestra de casos puede que no se cumpla el EHW, lo cual puede ser indicativo de que el polimorfismo pueda estar asociado con la enfermedad (Inieta et al. 2005).

3.2.1. Equilibrio Hardy-Weinberg para un gen ligado al sexo

Considerando el sistema XX-XY, debe recordarse que el sexo femenino es homogamético y el masculino heterogamético. En las mujeres (XX) la relación entre las frecuencias alélicas y genotípicas es igual a la de *loci* autosómicos, de tal forma que el EHW se calcula como se ha explicado en el apartado 3.2.

Sin embargo, los hombres (XY) tienen un solo alelo para genes ligados al sexo. Por tanto, sólo pueden tener dos genotipos posibles y las frecuencias alélicas y genotípicas coinciden. Como en el sexo masculino sólo hay un cromosoma X y en las mujeres dos, los hombres llevarán 1/3 de todos los alelos de genes ligados al sexo, y las mujeres llevarán 2/3. Por tanto, la frecuencia media de un alelo ligado al sexo en una población reproductora con el mismo número de hombres que de mujeres, será igual a 1/3 de la frecuencia en hombres más 2/3 de la frecuencia en mujeres ($p = \frac{2}{3} p_{\text{mujeres}} + \frac{1}{3} p_{\text{hombres}}$) (Fontdevila y Moya 1999). La población estará en equilibrio cuando las frecuencias alélicas en hombres y mujeres sean iguales (Fontdevila y Moya 1999).

A lo largo de sucesivas generaciones en una población mixta (con mujeres y hombres), la frecuencia alélica de la población masculina seguirá a la de la población femenina, porque todos reciben su cromosoma X de la madre y la población convergerá hacia el equilibrio muy rápidamente (Fontdevila y Moya 1999).

Por ello, para calcular el EHW en *loci* ligados al sexo primero debemos comparar la frecuencia alélica entre sexos, mediante un test de χ^2 . Si no difieren las frecuencias alélicas entre hombres y mujeres, tendríamos que comprobar el equilibrio genotípico en las mujeres mediante el test de χ^2 como se explicó en el apartado 3.2. (Fontdevila y Moya 1999).

3.3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE UN SNP CON EL FENOTIPO

Como hemos indicado anteriormente, salvo excepciones (SNP en XY o en genes mitocondriales, con genotipo haploide) para cada SNP hay tres posibles genotipos, y podemos evaluar diferentes modelos genéticos como veremos a continuación.

Un modelo genético describe la relación entre el genotipo de un individuo y el fenotipo. En el contexto de los estudios de asociación genética, el fenotipo se refiere a si un individuo está o no afectado por una determinada enfermedad (o bien si responde o no responde a un determinado tratamiento). Tanto el genotipo (ejemplo: TT, TG, GG) como el fenotipo (casos/controles o respuesta/no respuesta) son variables cualitativas o categóricas que se pueden analizar mediante una tabla de contingencia y un test de χ^2 . El cálculo de la *odds ratio* (OR o proporción de probabilidad) y su correspondiente intervalo de confianza (IC) permitirá cuantificar la magnitud de la asociación (Iniesta et al. 2005). Si la OR es igual a 1 indica una ausencia de asociación, si es mayor que 1 indica que el SNP es un factor de riesgo para el fenotipo estudiado y si es menor que 1 indica que es un factor de protección.

A priori parece muy sencillo, pero todo se complica cuando es necesario ajustar los análisis por posibles variables de confusión o tener en cuenta interacciones entre el polimorfismo y otros factores. Entonces es preferible emplear modelos de regresión logística (Iniesta et al. 2005).

Los cuatro modelos genéticos más habituales son los siguientes:

Modelo codominante. Es el más general. Se consideran los tres genotipos por separado suponiendo que cada uno proporciona un riesgo de enfermedad diferente.

Modelo dominante. Sólo es necesaria una copia del alelo mayoritario (“A”) para modificar el riesgo y poseer dos copias del alelo lo modifica en igual magnitud.

Modelo recesivo. Son necesarias dos copias del alelo de riesgo para modificar el riesgo (“aa”) de la enfermedad. Por tanto, los heterocigotos “Aa” y los homocigotos del alelo más frecuente “AA” tienen el mismo riesgo.

Modelo aditivo. Supone que cada copia de “a” modifica el riesgo en una cantidad aditiva. Por tanto, los homocigotos “aa” tienen el doble de riesgo que los heterocigotos “Aa”. Se compara la combinación ponderada, donde se da peso 1 a los heterocigotos “Aa” y peso 2 a los homocigotos “aa”. La probabilidad del genotipo “Aa” está entre la de los dos homocigotos. Luego, el riesgo asociado al heterocigoto es intermedio entre los homocigotos *wild-type* y mutados.

Para poder aplicar estos modelos es necesario recodificar las variables categóricas como variables numéricas. En la Tabla 2 se indica la codificación de los genotipos para evaluar los diferentes modelos de herencia (Iniesta et al. 2005) (Tabla 2).

El criterio de información de Akaike (AIC) se utiliza para seleccionar el mejor modelo entre los modelos candidatos o el modelo que proporcione mejores predicciones entre las existentes. AIC calcula para cada modelo la información o discrepancia de Kullack-Leibler, que es una medida de la diferencia existente entre la verdadera distribución y el modelo estadístico desde un punto de vista predictivo (Akaike 1983). El modelo que mejor se ajusta a nuestros datos se elige de acuerdo al que tenga un menor valor del criterio AIC (Iniesta et al. 2005).

Tabla 2. Codificación de los genotipos para evaluar los diferentes modelos de herencia. Adaptada de Iniesta et al. 2005.

GENOTIPO	CODOMINANTE	DOMINANTE	RECESIVO	ADITIVO
aa	0 0	0	0	0
Aa	1 0	1	0	1
AA	0 1	1	1	2

3.4. ANÁLISIS DEL DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

Varios polimorfismos pueden analizarse simultáneamente en un gen o región candidata, ya que desconocemos el SNP específico que puede estar asociado a la característica fenotípica que estamos estudiando. Entre diferentes SNP localizados en el mismo cromosoma y relativamente próximos entre sí suele observarse cierto grado de correlación o asociación estadística llamada desequilibrio de ligamiento (DL) (Iniesta et al. 2005).

El DL hace referencia a la disposición no casual de alelos entre dos *loci* cercanos, de modo que estos alelos serán heredados conjuntamente a lo largo de múltiples generaciones. Ello es debido a que es baja la probabilidad de que entre 2 *loci* cercanos se dé una recombinación. Por tanto, si aparece una mutación que genera un SNP asociado con el fenotipo, es posible que otros SNP cercanos también estén asociados con éste (Neale 2008).

Los estadísticos que permiten conocer el grado de DL entre dos SNP son varios.

1) El estadístico D. Su magnitud depende de las frecuencias de los alelos en los *loci* considerados. El valor D oscila entre $\pm 0,25$. El valor de D será 0 cuando los alelos se transmitan independientemente y $0 < |D| \leq 0,25$ cuando estén ligados y tiendan a transmitirse juntos. Lewontin sugirió la normalización del valor D (D') dividiendo dicho valor por el máximo valor posible según sean las frecuencias alélicas de los *loci* considerados (Lewontin 1964):

$D' = D/D_{\max}$, donde D_{\max} es el máximo valor de D para las frecuencias alélicas dadas.

2) El valor normalizado de D (D'). Puede tener valores comprendidos entre 0 y 1. Un valor de $D'=1$ indica un completo DL, es decir, que dos SNP no se separaron por

recombinación. Sin embargo, valores de $D' < 1$ indica un DL incompleto, es decir, que el DL ancestral se interrumpió durante la historia de la población. Para considerar que dos SNP se encuentran en DL el valor de D' deberá ser $\geq 0,8$.

3) El coeficiente de correlación r^2 . Este coeficiente también puede tomar valores entre 0 y 1. Al igual que ocurre con D' , $r^2=1$ implica un DL perfecto (Hill y Robertson 1968).

3.5. ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS

Se conoce por haplotipo al conjunto de alelos que se transmiten conjuntamente (Inieta et al. 2005). Por tanto, para realizar un análisis de haplotipos en primer lugar tenemos que saber qué SNP analizados se encuentran en DL como hemos visto en el apartado anterior. Una vez seleccionados los SNP que se transmiten conjuntamente, los haplotipos pueden analizarse en relación con la enfermedad mediante modelos de regresión logística.

4. ENFERMEDADES COMPLEJAS Y ESTRATEGIAS PARA SU ESTUDIO

Las enfermedades complejas son aquellas que se desarrollan por la interacción de múltiples genes y factores ambientales (Manolio et al. 2008). A diferencia de las enfermedades monogénicas donde se conoce el gen mutado que causa la enfermedad, en las enfermedades complejas puede haber un número elevado de genes implicados en su manifestación, lo cual complica su estudio (Manolio et al. 2008).

Existen dos estrategias en el estudio de la base genética de las enfermedades complejas que permiten establecer una relación entre el genotipo y el fenotipo: los estudios de genes candidatos y los estudios de asociación de genoma completo (GWAS).

Los GWAS son utilizados para identificar SNP asociados a un determinado fenotipo (Turner et al. 2011). Entre las grandes ventajas de los GWAS podemos destacar que no es necesario un conocimiento previo de las rutas involucradas en la etiopatogenia de la enfermedad, ya que se analizan miles de SNP a lo largo de todo el genoma en miles de pacientes comparados con una población control. Por tanto, en este tipo de estudios aumentamos el conocimiento actual sobre la enfermedad. Sin embargo, a la hora de analizar los datos resultantes de un GWAS hay que tener en cuenta valores de $p < 10^{-8}$ debido al alto número de falsos positivos que podemos obtener.

Por otro lado, los estudios de genes candidatos se limitan al conocimiento actual que existe sobre la etiopatogenia de una enfermedad, por lo que pueden no analizar genes importantes aún no estudiados. Sin embargo, al ser un estudio dirigido los valores de p no son tan restrictivos, y además, se trata de estudios mucho menos costosos que pueden llevarse a cabo en un número mucho más limitado de pacientes (Wilkening et al. 2009). El requerimiento de un menor tamaño muestral también puede suponer una ventaja frente a los GWAS, ya que permite un seguimiento más cercano y exhaustivo de los pacientes.

5. PSORIASIS

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La psoriasis es una dermatosis crónica inflamatoria no contagiosa de la piel, con una prevalencia dependiente de la edad y la localización geográfica (Parisi et al. 2013). Se estima que, en la población mundial, la prevalencia de la psoriasis oscila entre el 2-3% (Chandran 2010). La media de edad a la que aparecen los primeros síntomas de psoriasis es variable, aunque existen dos picos más frecuentes, entre los 16-22 años de edad y los 57-60 años (Henseler y Christophers 1985).

La psoriasis es una enfermedad de etiopatogenia desconocida y compleja (Zhang et al. 2013). Por ello, tanto los factores ambientales como la genética desempeñan un papel relevante en su desarrollo. Entre los posibles factores ambientales descritos destacan las infecciones crónicas, el estrés, la baja humedad, fármacos como los beta-bloqueantes, el litio, los fármacos contra la malaria o el interferón, el tabaco y la obesidad (Chandran y Raychaudhuri 2010). La importancia de la genética y del sistema inmune se desarrolla en los apartados 5.2. y 5.3.

Esta enfermedad tiene importantes consecuencias sociales, psicológicas y económicas. El impacto negativo en la salud del paciente y en su calidad de vida es comparable al observado en otras enfermedades como la diabetes o la depresión y suele estar asociada a graves comorbilidades médicas que afectan también a la calidad de vida de los familiares (EMA 2004; Daudén et al. 2012; Schafer 2012). Entre dichas comorbilidades cabe destacar la artritis psoriásica, una artropatía inflamatoria frecuentemente incapacitante que suele aparecer unos 10 años después del diagnóstico de la afectación cutánea. Se ha descrito que aproximadamente el 10-30% de los

pacientes con psoriasis pueden desarrollar una artritis psoriásica (Bowcock y Cookson 2004).

Existen diferentes tipos de psoriasis: psoriasis *vulgaris* o en placas, *guttata* o en gotas, pustular, y eritrodérmica (Figura 1) (Roberson y Bowcock 2010). La psoriasis en placas es la forma más común (85-90%) y se caracteriza por la aparición recurrente de placas rojas y escamosas delimitadas en la piel (Peters et al. 2000; Schon y Boehncke 2005; Nograles y Krueger 2011). Este tipo de psoriasis afecta típicamente a las extremidades superiores e inferiores (codos, rodillas), glúteos, tronco y cuero cabelludo (Nestle et al. 2009).



Figura 1. Tipos de psoriasis: A) en placas; B) *guttata*; C) pustulosa; D) eritrodérmica.

Además, la psoriasis se puede clasificar en psoriasis de inicio temprano o tipo I (< 40 años) o psoriasis de inicio tardío o tipo II (\geq 40 años) (Henseler y Christophers 1985). El 75% de los pacientes con psoriasis moderada-grave tiene una psoriasis tipo I (Hebert et al. 2015), un menor número de pacientes desarrolla una psoriasis alrededor de los 50-60 años (Munir et al. 2015).

La gravedad de la enfermedad se puede clasificar en función de diferentes parámetros como la superficie cutánea afectada (BSA o *Body Surface Area*), el índice

del área y la gravedad de la psoriasis (PASI, ver apartado 6), los síntomas, la historia de tratamientos previos, la duración de la enfermedad y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (EMA 2004). Los parámetros más utilizados son el BSA y el PASI. Las guías de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) definen una psoriasis moderada-grave cuando se ha producido un fallo en terapias tópicas previas, el BSA es $>10\%$ o el PASI ≥ 10 (EMA 2004). También se considera una psoriasis moderada-grave cuando el paciente presenta lesiones localizadas en zonas que lo incapacitan (palmoplantar) aunque el BSA o el PASI tengan valores inferiores (EMA 2004). Asimismo, existe actualmente un consenso en España que define una psoriasis moderada-grave cuando el paciente requiere un tratamiento sistémico por falta de respuesta, contraindicación o bien intolerancia/efectos adversos a otros fármacos convencionales (como el metotrexato, la acitretina o los inhibidores de la calcineurina) (Puig et al. 2009).

5.2. INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis se desencadena por un fallo del sistema inmune en reconocer los tejidos de la piel como propios, de tal forma que comienza a producir células involucradas en la respuesta inmune e inflamación, causando daño y la muerte de células sanas (Blumberg y Strober 2001). El proceso comienza con un estímulo ambiental o una infección (Lipsky 2010). Los antígenos cruzarían la barrera epitelial estimulando a las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas), que a su vez activarían a los linfocitos T helper o colaboradores 1 y 17 (Th1 y Th17, respectivamente) (Figura 2).

Las citoquinas proinflamatorias más destacadas en las primeras fases de la inflamación en la psoriasis son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la

interleuquina (IL)1 y la IL6. Además, estas citoquinas perpetúan la inflamación intestinal en la enfermedad de Crohn (Brand 2009), causan la activación aberrante de osteoclastos y la erosión de las articulaciones en pacientes con artritis reumatoide (Bathon 1999-2010; Brennan y McInnes 2008; Lipsky 2010) y desempeñan un papel relevante en la destrucción del hueso en la artritis psoriásica, debido a que inducen al receptor que activa el NF- κ B (RANK) necesario para activar a los osteoclastos (O'Rielly y Rahman 2011) (Figura 2).

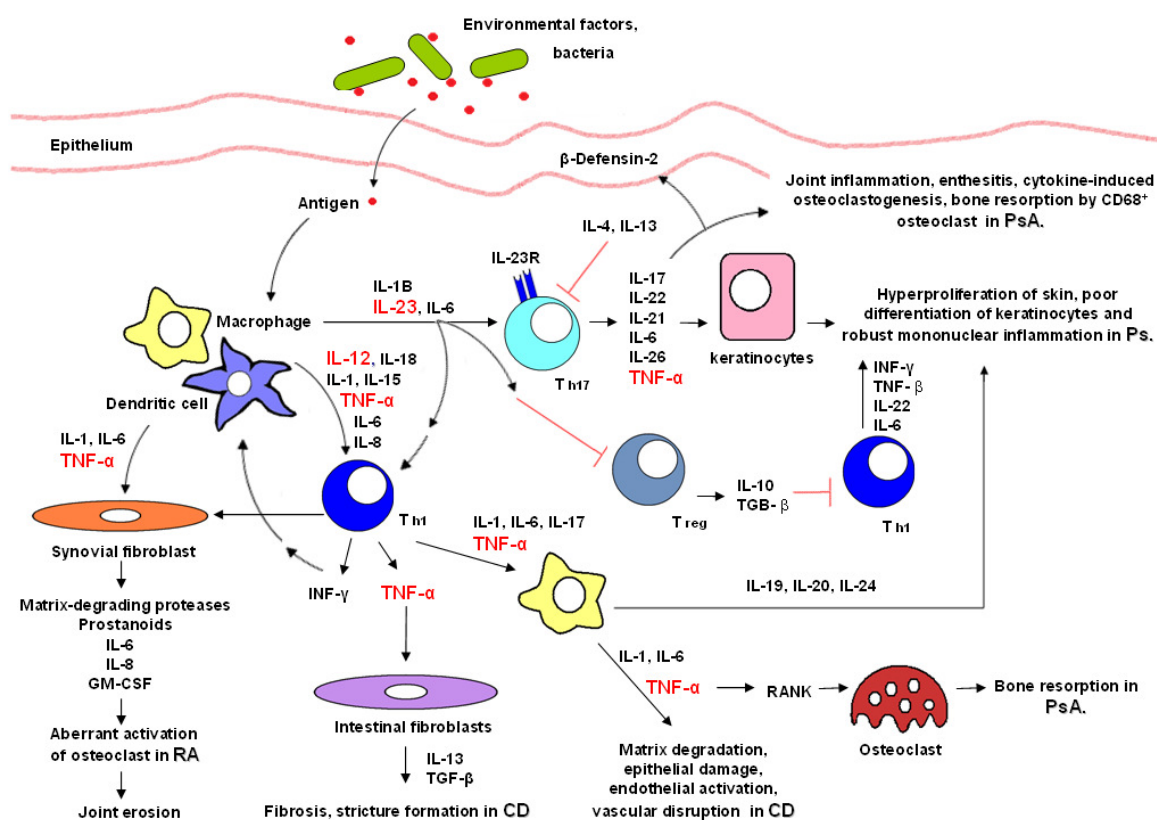


Figura 2. Representación esquemática de la inmunopatogenia de la psoriasis (Ps) y su relación con otras enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide (RA), enfermedad de Crohn (CD) y artritis psoriásica (PsA). El factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la subunidad p40 de la interleuquina (IL)23 o IL12 son las dianas terapéuticas de los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. IFN: interferón; Th: linfocitos T colaboradores; Treg: linfocitos T reguladores; GM-CSF: factor estimulador de granulocitos-macrófagos; TGF: factor de crecimiento transformante; RANK: receptor que activa el factor nuclear κ B. Figura obtenida de Prieto-Pérez et al. 2013a.

El TNF- α se produce por la activación de diferentes tipos de células inmunes: células dendríticas, macrófagos, linfocitos Th1 y Th17. Esta citoquina desempeña importantes actividades inmunoregulatoras. La elevación de los niveles de TNF- α , junto con la IL1 e IL6 favorecen el reclutamiento de los linfocitos e intensifican la respuesta inflamatoria (Panés y Salas 2009). Además, en las primeras fases de la respuesta inflamatoria se produce IL12 que está involucrada en la expansión y el mantenimiento de los linfocitos Th17 y conduce a una diferenciación de los linfocitos Th1 que producen interferón- γ (IFN- γ) y TNF- α (Blumberg y Strober 2001).

Por su parte, la IL6, IL1 e IL23 son citoquinas necesarias para la diferenciación de los linfocitos Th17 (Panés y Salas 2009). La sobreexpresión de la IL23 causa una hiperproliferación epidérmica típica de la piel psoriásica. El receptor de esta interleuquina (IL23R) desempeña funciones de expansión y mantenimiento de las células Th17.

Tras la activación de los linfocitos Th17 se producen otras citoquinas proinflamatorias, como la IL17, IL22, IL21, IL6, IL26 y TNF- α , que acentúan la hiperproliferación de la piel psoriásica y la inflamación.

Otras citoquinas relevantes que causan una hiperproliferación de los queratinocitos de la piel son la IL19, IL20 e IL24 producidas por las células presentadoras de antígenos (Bak y Mikkelsen 2010). También cabe destacar el papel de la IL13 y la IL10 en la respuesta inmune por su papel regulador. La IL13 regula las rutas de señalización de los linfocitos Th1 y Th17 y está involucrada en la diferenciación de los linfocitos B. Mientras que la IL10 inhibe la diferenciación de los linfocitos Th1 y promueve la diferenciación de los linfocitos T reguladores (Panés y Salas 2009).

5.3. GENÉTICA DE LA PSORIASIS

El papel de la genética en la psoriasis es conocido por estudios en familias y gemelos (Chandran 2010). La probabilidad de padecer psoriasis es mayor en personas que tienen familiares de primer y segundo grado con esta enfermedad (Farber y Nall 1974). Dicha asociación es mayor en pacientes que han desarrollado la enfermedad a una edad temprana (Farber y Nall 1974). La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 35-72% mientras que la de gemelos dicigóticos es del 12-23% (Duffin et al. 2008).

Aunque la lista de genes asociados con la psoriasis es muy larga, el alelo más asociado con dicha enfermedad por excelencia es el HLA-C*0602 (Prieto-Pérez et al. 2013b).

Como ya hemos visto anteriormente, la citoquina proinflamatoria TNF- α desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la psoriasis (Hohler et al. 1997; Mossner et al. 2005). Se ha descrito que polimorfismos en el gen *TNF* alteran la liberación de citoquinas en sujetos sanos (Louis et al. 1998). Además, en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con psoriasis estimuladas con mitógenos se observó una disminución de la producción del TNF- α cuando eran portadores del alelo A en el rs361525 (47 casos vs. 43 controles) (Kaluza et al. 2000). Un estudio realizado en población egipcia mostró una asociación entre el genotipo GG en el rs1800629 y un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (46 casos vs. 96 controles) (Settin et al. 2009). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el rs1800629 y el rs361525 en población coreana (103 pacientes con psoriasis vs. 125 controles) (Kim et al. 2003).

Como se ha descrito, la IL1 β se produce junto con la citoquina TNF- α en la respuesta inflamatoria (Reich et al. 2002). La IL1 β se encuentra sobreexpresada en

lesiones psoriáticas (Johansen et al. 2010). Un estudio *in vitro* en células mononucleares de sangre periférica mostró una asociación entre el genotipo CC en el rs16944 (*IL1β*) y un aumento de la producción de la IL1RA en respuesta al lipopolisacárido bacteriano (231 casos vs. 345 controles) (Reich et al. 2002). La IL23 también se encuentra sobreexpresada en lesiones psoriáticas (Krueger et al. 2012). El rs11209026 en el receptor de esta citoquina (*IL23R*) se ha asociado con psoriasis (1446 casos vs. 1432 controles) (Cargill et al. 2007). En este mismo estudio, también se encontró una asociación entre el haplotipo rs3212227-rs6887695 en el gen *IL12B* y el riesgo de desarrollar psoriasis (Cargill et al. 2007). En otro GWAS se encontró una asociación entre SNP en *IL23R* (rs7530511 y rs11209026) e *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) y esta enfermedad (1810 casos vs. 2522 controles; población caucásica) (Nair et al. 2008). Asimismo, se ha descrito una asociación entre estos SNP en los genes *IL23R* e *IL12B* en población china (Nair et al. 2010; Wu et al. 2010).

Además, otros genes asociados con la psoriasis en GWAS son *IL13* (rs20541), el gen que codifica la proteína de interacción del TNF- α (*TNFAIP3*; rs610604, rs6920220, rs10499194 y rs5029939) (Lodolce et al. 2010; Musone et al. 2011), el gen que codifica la proteína de interacción TNFAIP3 (*TNIP1*; rs17728338) que regula la actividad del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) (Li y Begovich 2009), *IL1RN* (rs397211) que inhibe la actividad de la IL1 y el gen *HLA-C* (rs12191877) involucrado en las respuestas inflamatorias (Nair et al. 2009) (Tabla Suplementaria S1).

Otros genes destacables de la Tabla Suplementaria S1 que codifican proteínas relacionadas con el sistema inmune y que han sido asociados con la psoriasis son: el gen llamado interferón inducido con dominio 1 helicasa C (*IFIH1*; rs17716942) asociado con la respuesta a las infecciones virales, el gen llamado envoltura queratinizada tardía (*LCE*; rs4085613, rs4845454, rs1886734, rs4112788, rs6701216 y rs4112788) con

funciones de barrera de la piel y el gen que codifica una proteína de dedos de zinc o *RING finger protein* (*RNF114*; rs2235617 y rs495337) que participa en la activación de las células T (Hebert et al. 2012).

5.4. TRATAMIENTOS

Los estudios de genes candidatos y GWAS han permitido el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que actualmente se utilizan para tratar la enfermedad. Es el caso de los anti-TNF (adalimumab, infliximab y etanercept) y de los fármacos anti-subunidad p40 de la IL23 e IL12 (ustekinumab).

La elección del tratamiento biológico debe regirse por los criterios de uso de la ficha técnica, las guías terapéuticas y el criterio médico para intentar personalizar el tratamiento, donde el riesgo de efectos adversos, los tratamientos previos y el grado de actividad de la psoriasis deberán tenerse en cuenta (Puig et al. 2013).

5.4.1. Fármacos anti-TNF

Existen varios fármacos anti-TNF para tratar la psoriasis moderada-grave, entre los que se encuentran etanercept, adalimumab e infliximab, que neutralizan el TNF- α , bloqueando así una parte de la respuesta inflamatoria involucrada en el desarrollo de la psoriasis moderada-grave. Estos fármacos también se utilizan para tratar otras enfermedades autoinmunes relacionadas como artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (a excepción del etanercept que no está indicado para tratar la enfermedad de Crohn) (Horiuchi et al. 2010). Dichos fármacos son eficaces en el

tratamiento de la psoriasis moderada-grave (Figura 3), sin embargo no todos los pacientes responden a éste y algunos pueden desarrollar efectos adversos.

Un ejemplo de efectos adversos producidos a consecuencia del tratamiento con anti-TNF son las reacciones psoriasiformes paradójicas (Rongioletti et al. 2010; Lopez-Robles et al. 2012; Navarro y Daudén 2014) que suponen, por ejemplo, un cambio en la morfología de la psoriasis en placas a psoriasis *guttata* o eritrodérmica (Goiriz et al. 2007).

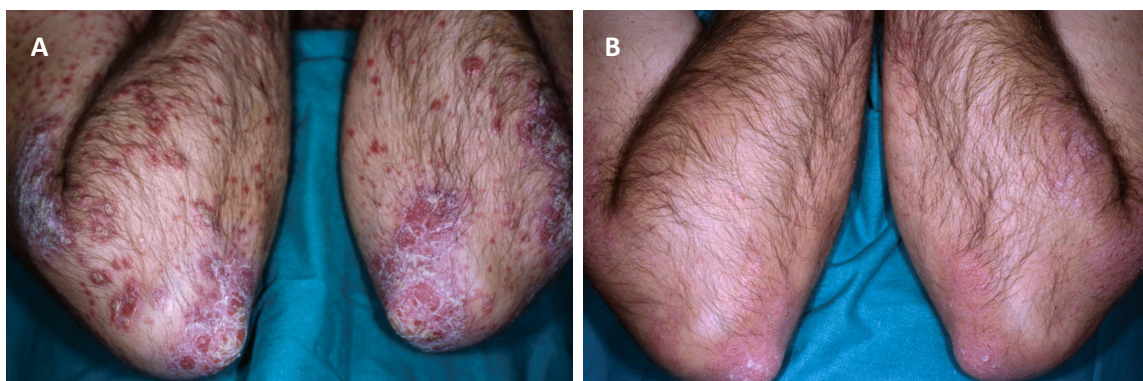


Figura 3. Paciente con psoriasis en placas antes (A) y después del tratamiento (B) con anti-TNF.

A) Infliximab

El infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal formado por una región variable de origen murino formada por dos cadenas ligeras y dos pesadas y una región constante de origen humano (Figura 4) (Horiuchi et al. 2010). El infliximab se une con una alta afinidad a las formas solubles y transmembrana del TNF- α e inhibe la unión de esta citoquina con su receptor, dando lugar a una reducción de la inflamación. Este fármaco se produce mediante la tecnología de ADN recombinante (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00065>).

El infliximab se administra a una dosis de 3 mg/kg de forma intravenosa. Se ha descrito que el 82% de los pacientes responden a este fármaco a las 24 semanas, es decir, alcanzan el PASI75 (75% de mejoría con respecto al PASI basal) (Puig et al. 2009). Sin embargo, a consecuencia del tratamiento se pueden producir los siguientes efectos adversos comunes: rash, fiebre, dolor de cabeza e infecciones del tracto respiratorio superior. Entre los efectos adversos graves destacan: insuficiencia cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad, tuberculosis u otras infecciones oportunistas y cáncer.

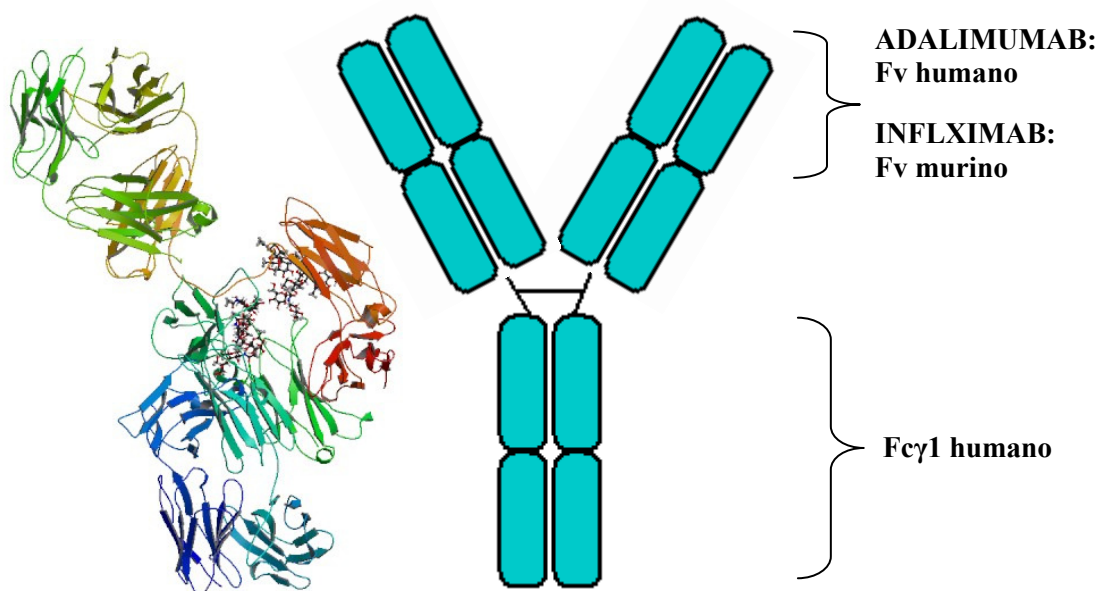


Figura 4. Estructura proteica tridimensional (información obtenida de DrugBank: <http://www.drugbank.ca/drugs>) y molecular del infliximab y adalimumab. Infliximab y adalimumab comparten la misma estructura tridimensional y sólo se diferencian en la fracción variable (Fv) como se muestra en la imagen. Fc: fracción constante.

B) Etanercept

El etanercept (Enbrel®) es una proteína de fusión dimérica que consiste en un dominio extracelular de la fracción del receptor del TNF (TNFR) y la fracción constante

de la inmunoglobulina G1 (Figura 4) (Horiuchi et al. 2010). Hay dos tipos de receptores para el TNF, una proteína de 55 kDa (p55) y otra de 75 kDa (p75). La actividad biológica del TNF es dependiente de la unión a estos receptores. Etanercept es la forma soluble del receptor p75 del TNF que puede unirse a dos moléculas de TNF, de tal forma que elimina esta molécula de la circulación (<http://drugbank.ca/drugs/DB000005>). Este fármaco se produce por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

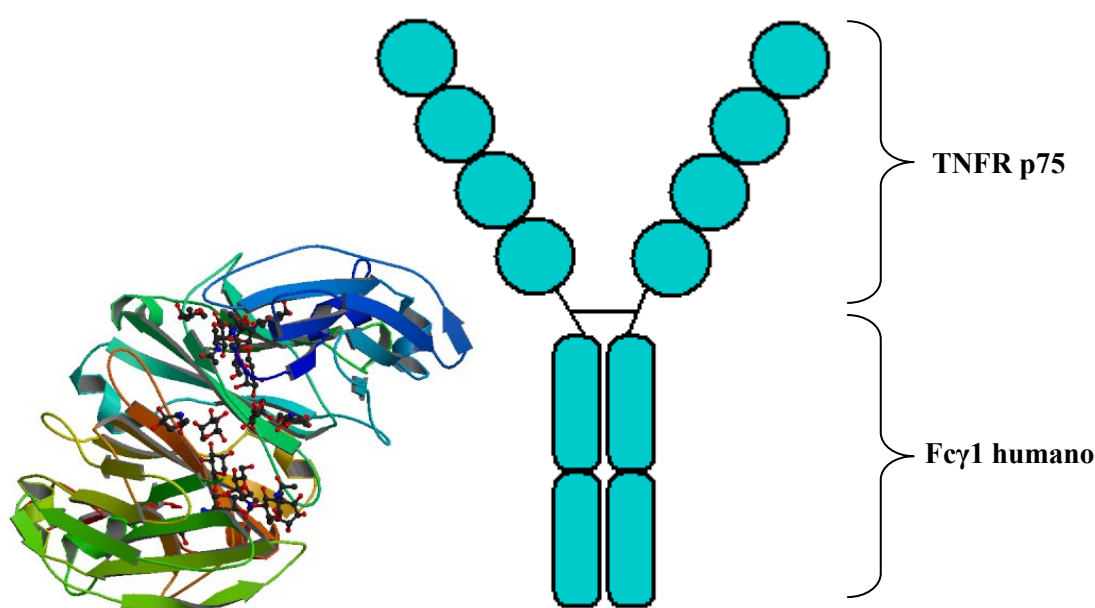


Figura 5. Estructura proteica tridimensional (información obtenida de DrugBank: <http://drugbank.ca/drugs/DB000005>) y molecular de etanercept. TNFR: receptor del factor de necrosis tumoral; Fc: fracción constante.

El etanercept se administra a una dosis de 25 mg 2 veces a la semana o de 50 mg una vez a la semana por vía subcutánea. Se ha descrito que aproximadamente un 71% de los pacientes responden al tratamiento (PASI75 a las 24 semanas) (Puig et al. 2009). Sin embargo, se han descrito reacciones adversas comunes con este fármaco como reacciones en el sitio de la inyección, rinitis e infecciones del tracto respiratorio superior (Navarro y Daudén 2014). Además, se pueden producir reacciones adversas graves

como insuficiencia cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, neuritis óptica, tuberculosis u otras infecciones oportunistas graves, desmielinización del sistema nervioso central y cáncer (Micromedex® 2.0).

C) Adalimumab

El adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal con la misma estructura que el infliximab. Se diferencia de infliximab en que la fracción variable es completamente humana (Figura 5) (Horiuchi et al. 2010). Este fármaco se une al TNF- α y bloquea su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75. El adalimumab también lisa *in vitro* las células que expresan TNF en su superficie en presencia del complemento. Este fármaco se produce por tecnología de ADN recombinante mediante una línea celular de mamíferos (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00051>).

El adalimumab se administra a una dosis de 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea. Se ha descrito que el 70% de los pacientes responden al tratamiento (PASI75 a las 24 semanas) (Puig et al. 2009). Los efectos adversos más comunes a consecuencia de este son las reacciones en el lugar de la inyección, exantema, desarrollo de anticuerpos contra adalimumab, dolor de cabeza, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio superior (Micromedex® 2.0). Además, se atribuyen a este fármaco reacciones adversas graves como sepsis, tuberculosis u otras infecciones oportunistas graves, insuficiencia cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, desmielinización del sistema nervioso central y cáncer (Micromedex® 2.0).

5.4.2. Otros fármacos biológicos

Otra alternativa terapéutica para tratar la psoriasis moderada-grave es el ustekinumab (Stelara®). Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1κ completamente humano constituido por dos cadenas pesadas y ligeras idénticas unidas por puentes disulfuro (Daudén 2012). El ustekinumab inhibe la subunidad p40 de la IL12 y la IL23 impidiendo la unión de estas citoquinas a su proteína receptora IL12RB1, lo que interrumpe las cascadas de señalización de la respuesta inmune (Sivamani et al. 2010). Este fármaco se obtuvo utilizando ratones transgénicos que expresaban la IgG1 humana, creando así una molécula con propiedades similares a las IgG1 humanas endógenas y baja inmunogenicidad (Daudén 2012). La posología recomendada consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas. En pacientes con un peso corporal superior a 100 kg se recomienda que la dosis sea de 90 mg (Daudén 2012). El ustekinumab es eficaz en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, pero también se han descrito efectos adversos a consecuencia de este (como infecciones) (Gandhi et al. 2010).

El efalizumab (Raptiva®) es otro fármaco biológico desarrollado para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Este fármaco inhibe la subunidad CD11a del antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1) de los linfocitos T (Boehncke et al. 2007). De esta forma se inhibe la activación, migración y reactivación de los linfocitos T y mejora la sintomatología de la psoriasis. Sin embargo, el efalizumab fue retirado del mercado en 2009 por las agencias reguladoras debido a la aparición de varios casos fatales de leucoencefalopatía multifocal progresiva (infección vírica que ocasiona una desmielinización de la sustancia blanca del cerebro) (Berger et al. 2009).

Recientemente, se han desarrollado otras terapias biológicas anti-IL17 (ixekizumab y secukinumab) (Wu 2012; Rich et al. 2013) y anti-receptor de la IL17 (brodalumab) (Papp et al. 2012). Estos fármacos son eficaces en el tratamiento de la psoriasis (Brown et al. 2014; Blauvelt et al. 2015; Paul et al. 2015), constituyendo una alternativa terapéutica a los anti-TNF y a ustekinumab.

6. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO: ÍNDICE DEL AREA Y LA GRAVEDAD DE LA PSORIASIS (PASI)

El PASI es el índice que se utiliza en dermatología para evaluar el área afectada y la gravedad de la psoriasis (Fredriksson y Pettersson 1978). El procedimiento para realizar su medida es el siguiente:

a) Se evalúa la gravedad de los síntomas del eritema (enrojecimiento), la descamación e induración (engrosamiento o endurecimiento de la piel) en cuatro áreas del cuerpo por separado: cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores. Cada uno de estos síntomas se clasifica utilizando la siguiente puntuación: 0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=grave y 4=muy grave (Feldman y Krueger 2005) (Figura 6).

b) Se evalúa la extensión de cada una de las cuatro áreas afectadas de acuerdo a la siguiente escala: 0=ninguno, 1=1% a 9%, 2=10% a 29%, 3=30% a 49%, 4=50% a 69%, 5=70% a 89% y 6=90% a 100%. Hay que tener en cuenta que el cuello se considera parte de la cabeza, las axilas e ingles están incluidas en el tronco y las nalgas se consideran parte de las extremidades inferiores (Feldman y Krueger 2005).

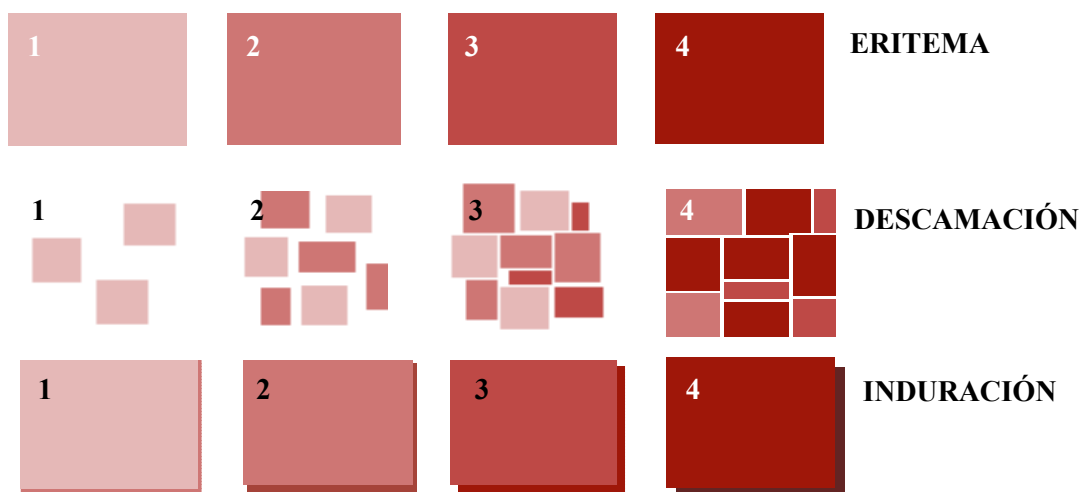


Figura 6. Escalas para evaluar la gravedad de la psoriasis. *Escala de eritema:* 1=rojo ligero, 2=rojo no oscuro, 3=rojo oscuro, 4=rojo muy oscuro (tornando a púrpura); *Escala de descamación:* 1=predominantemente ligera que cubre parte de la lesión, 2=de ligera a áspera que cubre gran parte de la lesión, 3=áspera y gruesa que cubre gran parte de la lesión, 4=muy áspera y muy gruesa que cubre totalmente la lesión; *Escala de induración:* 1=ligera aunque con elevación definida con bordes normalmente indefinidos y suaves, 2=elevación moderada con bordes suaves o escabrosos, 3=elevación marcada con bordes normalmente duros o afilados, 4=elevación muy marcada con bordes normalmente duros y afilados (Feldman y Krueger 2005).

Si es posible, el paciente debe ser evaluado siempre por el mismo evaluador para reducir la variabilidad.

La fórmula matemática que engloba los criterios descritos en los apartados a) y b) anteriores es la siguiente:

$$\text{PASI} = 0,1 \times \text{Sc} \times (\text{Ec} + \text{Ic} + \text{Dc}) + 0,2 \times \text{Ss} \times (\text{Es} + \text{Is} + \text{Ds}) + 0,3 \times \text{St} \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) + 0,4 \times \text{Si} \times (\text{Ei} + \text{Ii} + \text{Di})$$

Donde S=Puntuación correspondiente a la extensión; E=Eritema; I=Grosor; D= Descamación; c, s, t e i=Cabeza/cuello, extremidades Superiores, Tronco y extremidades Inferiores, respectivamente; 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4 es el factor multiplicador de cada área.

En cada área, la suma de las puntuaciones para el eritema, la descamación y la induración se multiplica por la puntuación que representa el porcentaje de afectación por

psoriasis de esa área, y también se multiplica por un factor multiplicador (cabeza: 0,1; extremidades superiores: 0,2; tronco: 0,3; extremidades inferiores: 0,4). El PASI es la suma de los números obtenidos para cada una de las cuatro áreas corporales (de 0 hasta un máximo de 72). Se considera una psoriasis moderada-grave cuando el $PASI \geq 10$ (Fredriksson y Pettersson 1978).

Actualmente existen aplicaciones telemáticas gratuitas que permiten realizar este cálculo de forma automática. Además, la “regla de la palma de la mano” permite calcular el porcentaje de afectación de cada una de las cuatro áreas corporales afectadas por la psoriasis, donde una mano correspondería aproximadamente al 10% de la cabeza, al 5% de las extremidades superiores, al 3,3% del tronco y al 2,5% de las extremidades inferiores (Long et al. 1992).

Una herramienta comúnmente utilizada en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia al tratamiento es el PASI75. El PASI75 se define como una mejoría superior o igual al 75% con respecto al PASI basal (Feldman y Krueger 2005). La EMA describe el PASI75 como un indicador de la respuesta al tratamiento en psoriasis moderada-grave y considera que la eficacia a corto plazo puede detectarse entre las 8-12 semanas del tratamiento (Feldman y Krueger 2005).

7. FARMACOGENÉTICA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Actualmente, para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave existen varios fármacos biológicos como hemos visto en el apartado anterior. Sin embargo, no todos

los pacientes responden al tratamiento y algunos pueden desarrollar efectos adversos o infecciones oportunistas a consecuencia de éste (Raychaudhuri et al. 2009). La farmacogenética tiene por objetivo analizar las posibles asociaciones entre polimorfismos específicos y la respuesta a los fármacos para determinar la medicación que mejor se ajusta a cada paciente (Woolf y Smith 2010).

7.1. ANTI-TNF

El primer estudio sobre farmacogenética de los anti-TNF y psoriasis fue llevado a cabo por Vasilopoulos et al. (2012), que mostraron una asociación entre polimorfismos en el gen *TNF* (alelo C; rs1799724; $p=0,002$) y una buena respuesta a etanercept a los 6 meses del tratamiento (N=80: 63 pacientes se clasificaron como respondedores y 17 como no respondedores; Tabla 3) (Vasilopoulos et al. 2012). Nuestro grupo de investigación recientemente evaluó una relación entre SNP en el gen *TNF* (rs361525, rs1800629, rs1799724 y rs1799964) y la respuesta a fármacos anti-TNF en 109 pacientes con psoriasis (28 individuos se trataron con adalimumab, 54 con etanercept y 27 con infliximab) (Gallo et al. 2013). En este estudio, sólo los individuos con el genotipo TT para el rs1799964 alcanzaron un PASI75 a los 3 meses del tratamiento (Gallo et al. 2013). A los 6 meses del tratamiento se obtuvieron más resultados significativos: los sujetos con el genotipo GG para el rs361525 y los portadores del alelo T en el rs1799964 tenían una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF (Gallo et al. 2013) (Tabla 3).

Además, se ha encontrado una asociación entre el gen *TNFRSF1B* (alelo T para el rs1061622; $p=0,001$) y una buena respuesta a etanercept a los 6 meses del tratamiento en pacientes con psoriasis (Vasilopoulos et al. 2012) (Tabla 3). Asimismo, González-

Lara y colaboradores (2014) encontraron una asociación entre el alelo G en el rs1061622 y la falta de respuesta a los 6 meses del tratamiento con anti-TNF o anti-IL12/IL23 (González-Lara et al. 2014). Un meta-análisis confirmó la asociación entre el alelo T en el rs1061622 y una respuesta positiva a anti-TNF (Chen et al. 2015). Sin embargo, los SNP rs767475 (*TNFRSF1A*), rs361525 y 1800629 (*TNF*) no se asociaron con la respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con psoriasis (Vasilopoulos et al. 2012) (Tabla 3). El meta-análisis llevado a cabo por Chen y colaboradores confirmó la falta de asociación entre el rs767455 y la respuesta a los anti-TNF (Chen et al. 2015).

Tejasvi y colaboradores (2012) estudiaron la asociación entre polimorfismos en el gen *TNFAIP3* (rs2230926 y rs610604) y la respuesta a anti-TNF en 433 pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (Tejasvi et al. 2012). Estos autores encontraron que los pacientes portadores del alelo G en el rs610604 responden mejor a los anti-TNF ($p=0,05$) y etanercept por separado ($p=0,016$). El haplotipo TG para el rs2230926 y rs610604, respectivamente, también se asoció con una buena respuesta a anti-TNF (Tejasvi et al. 2012) (Tabla 3). Sin embargo, Tejasvi y colaboradores (2012) no confirmaron estos resultados en otra cohorte más pequeña ($N=199$) (Tejasvi et al. 2012).

Nuestro grupo de investigación también analizó SNP en el gen *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) e *IL23R* (rs7530511 y rs11209026), así como el alelo HLA-C*0602 (Gallo et al. 2013). Los resultados mostraron que los pacientes con el genotipo GG para el rs11209026 (*IL23R*) alcanzaron un PASI90 a los 6 meses del tratamiento con anti-TNF (Gallo et al. 2013). Además, los pacientes con el alelo HLA-C*0602 tuvieron una peor respuesta a los fármacos anti-TNF ($p=0,049$) (Gallo et al. 2013) (Tabla 3).

El rs1800795 se localiza en la región promotora de *IL6* y se ha asociado con la respuesta a anti-TNF en pacientes con psoriasis (N=60) (Di Renzo et al. 2012). En este estudio la obesidad y la ausencia del alelo C se asociaron con una peor respuesta a estos fármacos (Di Renzo et al. 2012) (Tabla 3).

La quimioquina quimioatrayente de monocitos y linfocitos T durante la inflamación, MCP1, también se ha asociado con la respuesta a los fármacos anti-TNF (Lembo et al. 2013). Los niveles séricos de MCP1 se encuentran elevados en pacientes con psoriasis en comparación con controles sanos (Wang et al. 2008; Lembo et al. 2013). Sin embargo, la expresión de esta proteína y sus concentraciones plasmáticas disminuyeron dos meses después de recibir el tratamiento (Lembo et al. 2013).

Estudios recientes encontraron una asociación entre dos proteínas no relacionadas con el sistema inmune (LCE y *SLCO1C1*) y la respuesta a los fármacos biológicos en pacientes con psoriasis (Tabla 3). Los pacientes portadores del alelo HLA-C*0602 y sin la delección LCE3C_LCE3B se asociaron con una buena respuesta a anti-TNF (Batalla et al. 2015). Asimismo, parece que los portadores del alelo G en el rs3794271 (*SLCO1C1*) son mejores respondedores a los anti-TNF (Julià et al. 2014). No obstante, ambos genes no han sido previamente asociados con la respuesta terapéutica en pacientes con psoriasis.

Por último, Julià et al. (2013) analizaron dos SNP presentes en los genes *FCGR2A* (rs1801274) y *FCGR3A* (rs396991), pero no encontraron una asociación significativa entre éstos y el PASI75 a los 3 meses del tratamiento con anti-TNF (Julià et al. 2013).

7.2. OTROS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Ustekinumab es un fármaco relativamente reciente por lo que sólo 2 estudios han evaluado la farmacogenética de este biológico en pacientes con psoriasis. Talamonti et al. (2014) publicaron el primer estudio sobre farmacogenética de ustekinumab en pacientes con psoriasis (N=51). Estos autores encontraron una asociación significativa entre la presencia del alelo HLA-C*0602 y una buena respuesta a ustekinumab a las 12 semanas del tratamiento (Talamonti et al. 2013) (Tabla 3). Un estudio reciente confirma sus resultados aunque en población china (Chiu et al. 2014).

Talamonti y colaboradores (2014) también evaluaron la posible asociación entre polimorfismos en el gen *TNFFAIP3* (rs610604) y *LCE3C_LCE3B* y la respuesta a ustekinumab sin encontrar resultados significativos (Talamonti et al. 2013).

Hasta el momento no existe ningún estudio farmacogenético para los fármacos anti-IL17 (ixekizumab y secukinumab) y anti-receptor de la IL17 (brodalumab).

Tabla 3. Polimorfismos que se han asociado con la respuesta a fármacos biológicos en psoriasis.

GEN	FUNCIÓN*	POLIMORFISMO	EFEECTO SOBRE LA RESPUESTA	FÁRMACO ASOCIADO (REF.)
<i>TNF</i>	Codifica una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos. Desempeña su función uniéndose a los receptores TNFRSF1A y TNFRSF1B	rs1799724	Buena respuesta: alelo C (Vasilopoulos et al. 2012); genotipo CT/TT (Gallo et al. 2013)	Etanercept (Vasilopoulos et al. 2012) y anti-TNF (Gallo et al. 2013)
		rs1799964	Buena respuesta a los 3 y 6 meses (genotipo TT)	Anti-TNF (Gallo et al. 2013)
		rs361525	Buena respuesta a los 6 meses (genotipo GG)	Anti-TNF (Gallo et al. 2013)

GEN	FUNCIÓN*	POLIMORFISMO	EFEECTO SOBRE LA RESPUESTA	FÁRMACO ASOCIADO (REF.)
<i>TNFRSF1B</i>	Miembro de la superfamilia de receptores de TNF- α	rs1061622	Buena respuesta (alelo T)	#Etanercept (Vasilopoulos et al. 2012; González-Lara et al. 2014)
<i>TNFAIP3</i>	La síntesis de TNFAIP3 está inducida por TNF. Participa en las respuestas inflamatorias	rs610604	Buena respuesta (alelo G; haplotipo TG para el rs2230926 y rs610604, respectivamente)	Fármacos anti-TNF (Tejasvi et al. 2012)
<i>IL23R</i>	Codifica el receptor de la IL23.	rs11209026	Buena respuesta a los 6 meses (genotipo GG)	Anti-TNF (Gallo et al. 2013)
<i>HLA-Cw6</i>	Codifica una molécula que presenta péptidos procedentes del lumen del RE	Alelo HLA-C*0602	Mala respuesta	Anti-TNF (Gallo et al. 2013)
			Buena respuesta	Ustekinumab (Talamonti et al. 2013; Chiu et al. 2014)
<i>LCE</i>	Codifica una proteína con funciones de barrera en la piel	Alelo HLA-C*0602 + no delección LCE3C_LC E3B (genotipo ID/II)	Buena respuesta	Anti-TNF (Batalla et al. 2015)
<i>IL6</i>	IL6 participa en la maduración de los linfocitos B y en los procesos inflamatorios	rs1800795	Mala respuesta (alelo G)	Anti-TNF (Di Renzo et al. 2012)
<i>SLCO1C1</i>	Codifica un receptor transmembrana que media la captación de las hormonas tiroideas en los tejidos cerebrales de forma sodio-independiente	rs3794271	Buena respuesta (alelo G)	Anti-TNF (Julià et al. 2014)

Abreviaturas. TNF: factor de necrosis tumoral alfa; TNFRSF: superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral; TNFAIP: proteína inducida por el TNF- α ; HLA-C: complejo mayor de histocompatibilidad de clase I C; LCE: envoltura queratinizada tardía (late cornified envelope); IL: interleuquina; SLCO1C1: familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de soluto; RE: retículo endoplasmático; *La información de la función de cada proteína se ha obtenido de la página web de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>); REF: referencia bibliográfica; #: un meta-análisis ha confirmado la asociación en enfermedades

autoinmunes y respuesta a los anti-TNF (Chen et al. 2015). Tabla actualizada y adaptada de Prieto-Pérez et al. 2013c.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

A pesar de los avances conseguidos hasta ahora, no todos los pacientes responden adecuadamente a los fármacos biológicos y algunos pueden desarrollar efectos adversos graves a consecuencia del tratamiento. La genética podría explicar las diferencias interindividuales en la respuesta terapéutica. En psoriasis muy pocos estudios han evaluado este punto sin obtener grandes hallazgos, que además requieren una replicación de los resultados. Por tanto, el objetivo principal de nuestro estudio es la búsqueda de SNP que sean capaces de predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Además, el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad puede permitir el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

OBJETIVOS

- I. Búsqueda y selección de polimorfismos genéticos que pueden estar asociados a psoriasis o respuesta al tratamiento.
- II. Análisis de polimorfismos asociados a la aparición de psoriasis y su edad de inicio.
- III. Análisis de polimorfismos asociados a la respuesta a fármacos biológicos (anti-TNF y ustekinumab).
- IV. Análisis de polimorfismos asociados a la aparición de reacciones psoriasiformes.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se trata de un estudio de casos y controles. Los casos son 205 pacientes con psoriasis procedentes del Servicio de Dermatología de 4 hospitales de Madrid (Hospital Universitario de la Princesa [N=158], Hospital Universitario Gregorio Marañón [N=17], Hospital Universitario Fundación de Alcorcón [N=10] y Hospital Universitario Infanta Leonor [N=6]) entre el 16/10/2007 y el 17/12/2012. De estos pacientes, 2 muestras no tuvieron el suficiente volumen, 5 no pasaron los controles de calidad del Centro Nacional de Genotipado (CEGEN, Madrid; ver apartado 5 de esta sección) y 7 no cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Los criterios de inclusión de los pacientes son ser caucásicos, ser mayores de 18 años, requerir tratamiento biológico y tener una psoriasis moderada-grave en placas definida por el consenso Europeo (Mrowietz et al. 2011). Por tanto, el tamaño muestral final de pacientes para el estudio fue de 191 (Figura 7).

Los controles son 202 voluntarios sanos que se reclutaron para el estudio desde el 10/01/2011 hasta el 14/12/2012 procedentes de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid). De estos voluntarios, 5 muestras estaban duplicadas por lo que sólo se incluyeron 197 controles (Figura 7). Todos los voluntarios eran caucásicos, mayores de 18 años y no tenían una historia familiar de psoriasis u otras enfermedades autoinmunes relacionadas (al menos 2 generaciones).

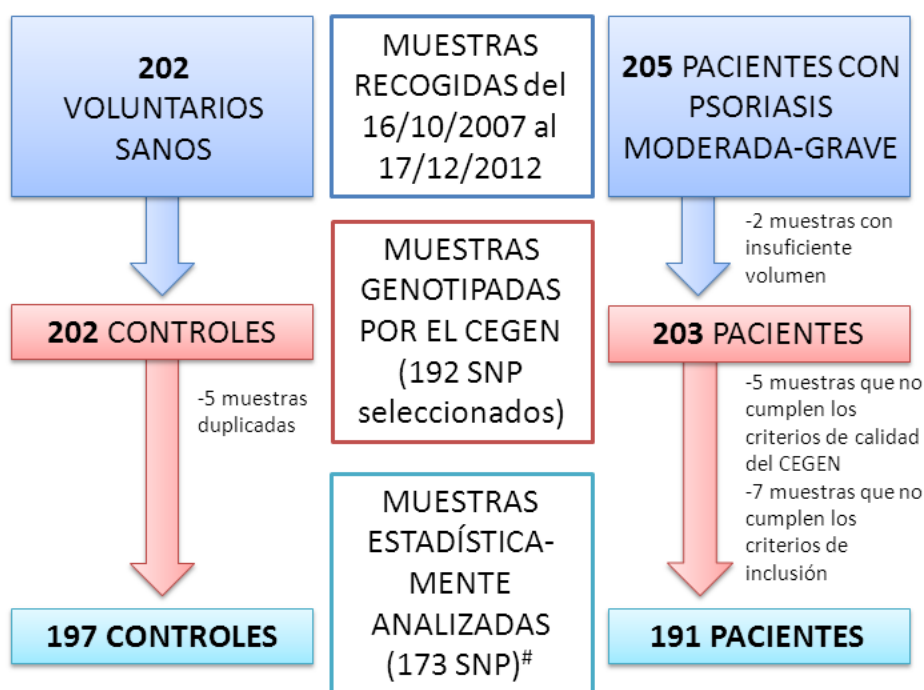


Figura 7. Pacientes y controles reclutados durante el estudio. #173 SNP cumplieron los criterios de calidad y se analizaron estadísticamente.

Para el estudio de eficacia todos los pacientes tenían que haber recibido tratamiento con anti-TNF o ustekinumab según ficha técnica y además tener una evaluación de la eficacia terapéutica al menos a los 3-4 meses del tratamiento.

De los 191 pacientes se analizaron 144 casos tratados con anti-TNF, ya que 30 pacientes recibieron fármacos biológicos distintos de anti-TNF (efalizumab, ustekinumab) y 17 no tenían una respuesta terapéutica evaluable. Además, se analizaron independientemente 19 pacientes que recibieron ustekinumab.

El parámetro utilizado para evaluar la eficacia terapéutica fue el PASI75. Se consideraron pacientes respondedores al tratamiento aquellos que alcanzaron una mejoría de al menos el 75% con respecto al PASI basal. Se recopilaban datos de eficacia antes del inicio del tratamiento y a las 12-16, 24-28 y 48-52 semanas.

En otro estudio posterior, evaluamos la posible asociación entre polimorfismos genéticos y el desarrollo de reacciones psoriasiformes a consecuencia del tratamiento con anti-TNF. En este caso, el tamaño muestral fue de 161 pacientes, ya que a los 144 pacientes se añadieron los 17 que no tenían una respuesta evaluable al tratamiento pero sí tenían datos de seguridad. En este caso nos interesaba que los pacientes hubieran recibido anti-TNF independientemente de la respuesta al tratamiento.

Como en la selección de SNP inicial no aparecían, posteriormente se estudiaron 3 SNP en los genes *IL17A* e *IL17F* donde se incluyeron 3 pacientes adicionales cuando evaluamos la asociación de estos SNP con el riesgo de desarrollar psoriasis. Esto es debido a que la metodología de genotipado era distinta (ver apartado 4 de esta sección) y se pudieron recuperar 3 pacientes que no pudieron ser genotipados con la tecnología de Illumina (Veracode®; N=173 SNP). Sin embargo, el número de pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento se mantuvo (N=144; 32 pacientes se eliminaron por no recibir anti-TNF y 18 por no tener una respuesta terapéutica evaluable). Además, en este estudio se incluyeron los 19 pacientes tratados con ustekinumab.

Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado. El protocolo del estudio y los consentimientos informados cumplen la Ley de Investigación Biomédica (14/2007) y se aprobaron por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Asimismo, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) clasificó y autorizó este estudio como "Estudio Posautorización financiado con fondos públicos o promovido por Administraciones Sanitarias" (EPA-AS).

2. SELECCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS

Nuestro estudio es de genes candidatos por lo que ha sido necesaria una investigación exhaustiva del mecanismo de acción o las rutas involucradas en la enfermedad. Se han seleccionado genes involucrados en la respuesta inmune (Prieto-Pérez et al. 2013b) (Tabla Suplementaria S1) y otros genes no relacionados directamente con el sistema inmune pero para los cuales hay evidencias científicas suficientes que nos hacen pensar que pueden estar asociados con la enfermedad (por ejemplo: GWAS). Asimismo, se incluyeron SNP asociados con la respuesta a los fármacos biológicos en pacientes con psoriasis o con otras enfermedades autoinmunes relacionadas. La selección en base a otras enfermedades relacionadas (como artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide) tiene como fundamento que la psoriasis comparte su etiopatogenia con éstas y que genes asociados previamente con dichas enfermedades se han asociado posteriormente con la psoriasis (Prieto-Pérez et al. 2013a).

Finalmente fueron preseleccionados 333 SNP (ver Tabla Suplementaria S2) de los cuales se seleccionaron 192 SNP para su genotipado en el CEGEN. Los 192 SNP genotipados se muestran en la Tabla Suplementaria S3.

Los criterios utilizados para cribar los 192 SNP de 333 previos son los que se muestran a continuación: 1) SNP asociados preferiblemente con la psoriasis y la respuesta a fármacos biológicos; 2) debido al limitado conocimiento actual sobre la farmacogenética de la psoriasis, tendrían preferencia en la selección aquellos SNP asociados con la respuesta a los fármacos biológicos aunque los estudios no fueran explícitamente realizados en psoriasis; 3) MAF mayor o igual a 0,05 (datos obtenidos

de la página web de HapMap: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>); 4) SNP significativos en estudios llevados a cabo en población caucásica.

Posteriormente, se estudiaron 3 SNP en los genes *IL17F* (rs763780) e *IL17A* (rs2275913 y rs10484879). Nos interesamos *a posteriori* por el estudio de polimorfismos en estos genes porque parece existir una conexión entre el TNF y la IL17, ya que los fármacos anti-TNF alteran la ruta de señalización de la IL17 (Gisondi et al. 2014). Además, la IL17 es una reciente diana terapéutica para aquellos pacientes que no responden a los anti-TNF u otros fármacos biológicos.

El rs763780 en el gen *IL17F* se seleccionó porque se estudió en psoriasis en población japonesa (Shibata et al. 2009) y se asoció con otras enfermedades autoinmunes (Kawaguchi et al. 2006; Arisawa et al. 2008; Paradowska-Gorycka et al. 2010; Saitoh et al. 2011; Yan et al. 2012; Zhang et al. 2013; Wang et al. 2014; Wróbel et al. 2014). La *IL17F* comparte una alta identidad de secuencia y funciones proinflamatorias con la *IL17A* (Shibata et al. 2009), interleuquina que no ha sido estudiada previamente en psoriasis. Además, el gen *IL17A* codifica una citoquina asociada con varias enfermedades autoinmunes (Kawaguchi et al. 2006; Arisawa et al. 2008; Paradowska-Gorycka et al. 2010; Saitoh et al. 2011; Yan et al. 2012; Zhang et al. 2013; Wang et al. 2014; Wróbel et al. 2014). Por ello, seleccionamos dos SNP en dicho gen utilizando como ayuda la herramienta llamada *Tagger MultiMarker Algorithm* dentro de la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>; criterios utilizados: población caucásica, región 52158770-52163769 del cromosoma 6, $r^2 \geq 0,8$ y $MAF \geq 0,2$).

3. PROCESADO DE LAS MUESTRAS

De cada paciente se obtuvo una muestra de sangre de 3 mL recogida en un tubo de EDTA, a partir de la que obtuvimos el ADN correspondiente mediante el extractor de ácidos nucleicos MagNaPure® System (Roche Applied Science, USA). Posteriormente, se efectuó una cuantificación de la concentración de ADN de las muestras en el equipo NanoDrop® ND-1000 Spectrophotometer (Wilmington, USA). Se comprobó la pureza de las muestras mediante la ratio de absorbancia 260/280. Una muestra se considera pura cuando tiene un ratio entre 1,80-2,00. Posteriormente, las muestras se almacenaron a -80°C en el Servicio de Farmacología Clínica hasta su uso.

4. GENOTIPADO

Las muestras fueron enviadas al CEGEN para su genotipado. Se genotiparon 192 SNP mediante la plataforma de IlluminaVeracode (CEGEN, Madrid). La lista detallada de los SNP estudiados puede ser consultada en la Tabla Suplementaria S3. 19 de los 192 SNP no cumplieron los criterios de calidad especificados en el apartado 5 de esta sección y fueron eliminados (baja fluorescencia o grupos de genotipos indiferenciados, *call rate* o eficiencia del genotipado menor del 95%).

Por otro lado, los 3 SNP en los genes *IL17F* e *IL17A* se analizaron mediante sondas TaqMan® (SNP Genotyping Assays, StepOne, Applied Biosystems, USA; Tabla 4). El protocolo seguido es el que se describe en la publicación de Cabaleiro et al. 2013 (Cabaleiro et al. 2013).

Tabla 4. Información de las sondas TaqMan® utilizadas en el estudio de polimorfismos en los genes *IL17A* e *IL17F*.

GEN	SNP	CÓDIGO	LOCALIZACIÓN	MAF / ALELO
<i>IL17F</i>	rs763780	C__2234166_10	Región codificante (Histidina>Arginina)	0,05 / C
<i>IL17A</i>	rs2275913	C__15879983_10	Intrónica	0,35 / A
<i>IL17A</i>	rs10484879	C__30123907_20	Intrónica	0,24 / T

Abreviaturas. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; IL: interleuquina; MAF: frecuencia del alelo minoritario en población caucásica, información obtenida de la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>).

5. CONTROLES DE CALIDAD

Una vez obtenidos los resultados de genotipado se aplicó un control de calidad exhaustivo para evitar errores que puedan alterar nuestros resultados (Turner et al. 2011). A continuación se enumeran y detallan cada uno de los criterios de calidad que pasaron nuestros resultados:

1. Inconsistencias entre el sexo del individuo y el genotipo. Por ejemplo, en SNP ligados al cromosoma X en hombres, no se pueden obtener genotipos diploides.

2. Relaciones de parentesco. Se comprobó que no hubiera muestras relacionadas entre sí por parentesco (antes de incluir las muestras en el estudio).

3. La eficiencia del genotipado o *call rate* es otro control de calidad que se consideró tanto en las muestras como en los SNP a analizar (Turner et al. 2011). Si el *call rate* es inferior al 95%, la muestra o el SNP debe ser eliminado. Esto quiere decir que ha fallado el genotipado en más del 5% de las muestras para un determinado SNP o más del 5% de los SNP para una determinada muestra. Las causas pueden ser diversas: valores de fluorescencia por debajo de 0,10 (NormR), agrupaciones o *clusters* no

diferenciados (Figura 8), *multicluster* (si se observan más de 3 agrupaciones al procesar los resultados).

4. La reproducibilidad de los datos de genotipado. Se duplicó el genotipado de varias muestras para comprobar que los resultados eran replicables o concordantes. Con la siguiente fórmula se obtuvo la tasa de reproducibilidad: $(\text{n}^\circ \text{ genotipos concordantes}) / (\text{n}^\circ \text{ genotipos concordantes} + \text{n}^\circ \text{ genotipos no concordantes})$.

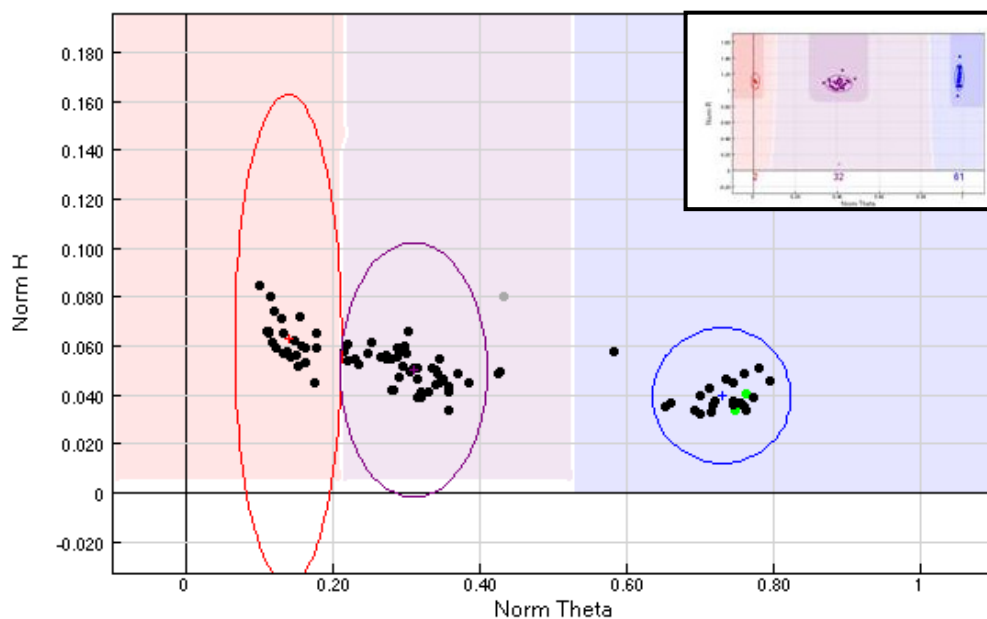


Figura 8. Ejemplo de un resultado para un SNP por la tecnología de Illumina (Veracode®). Se observan 3 agrupaciones claramente diferenciadas en la imagen superior derecha. Sin embargo en la imagen principal podemos observar dos agrupaciones no diferenciadas (óvalo rojo y violeta) y baja fluorescencia ($\text{NormR} < 0,10$), por lo que este SNP habría que eliminarlo. Figura proporcionada por el Centro Nacional de Genotipado (CEGEN, Madrid).

5. La frecuencia del alelo minoritario fue otro filtro que pasaron los SNP, ya que el poder estadístico es considerablemente bajo para SNP raros o poco comunes. En los GWAS se suele utilizar un corte de MAF de 0,01 (Turner et al. 2011). En un estudio de genes candidatos es necesario un MAF de 0,05.

6. Como ya hemos comentado en el apartado 3.2. el EHW debe cumplirse en los controles. Los SNP que no cumplieron este criterio fueron eliminados en la población de controles ($p > 0,05$).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se calcularon las frecuencias genotípicas, alélicas, el test del EHW y DL con el programa SNPStats de acceso libre (Solé et al. 2006). Como ya hemos comentado, los SNP que no cumplieron el EHW en los controles fueron eliminados del análisis de los datos. Los análisis univariantes de los resultados se realizaron con el programa R 3.0.2. (SNPassoc package) (González et al. 2007) y SNPStats. Mediante regresiones logísticas se evaluaron los diferentes modelos de herencia expuestos en el apartado 3.3 (Solé et al. 2006). Los resultados del estudio de casos y controles se ajustaron por el rs12191877 (SNP asociado fuertemente con el alelo HLA-C*0602 y que tiene una alta prevalencia en la población de pacientes) (Feng et al. 2009). El modelo más óptimo se seleccionó en base al criterio AIC más bajo.

Además, se analizaron las frecuencias haplotípicas y su posible asociación con la psoriasis en placas moderada-grave o la respuesta al tratamiento utilizando el programa SNPStats (Solé et al. 2006).

Posteriormente, realizamos test multivariantes con el programa SPSS 15.0. Los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante se incluyeron en un análisis multivariante. En el caso del estudio de eficacia fuimos más restrictivos por la reducción del tamaño muestral y se optó por $p \leq 0,05$ ($N=144$).

Además, repetimos el análisis de los datos estratificando nuestra población: pacientes sin artritis psoriásica vs. controles, pacientes con artritis psoriásica vs. controles y pacientes con artritis psoriásica vs. pacientes sin esta enfermedad; pacientes con psoriasis tipo I vs. controles, pacientes con psoriasis tipo II vs. controles y pacientes con psoriasis tipo I vs. tipo II. Todos los resultados de estos análisis se ajustaron por el rs12191877 (*HLA-C*), excepto cuando se comparan pacientes con o sin artritis psoriásica y pacientes con psoriasis tipo I vs. tipo II (ya que en la población de pacientes la influencia del rs12191877 no es relevante).

Los resultados se expresaron en odds ratios (OR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p. Se consideraron datos estadísticamente significativos aquellos valores de $p \leq 0,05$. Esta metodología de análisis ha sido publicada recientemente (Prieto-Pérez et al. 2015).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el estudio, organizados en tres secciones principales: resultados cuantitativos, resultados cualitativos y conclusiones generales. Los datos cuantitativos se basan en encuestas realizadas a una muestra representativa de la población estudiada, mientras que los datos cualitativos provienen de entrevistas en profundidad con expertos en el campo.

Los resultados cuantitativos muestran una tendencia clara hacia la mejora en los niveles de satisfacción y bienestar de la muestra estudiada, lo que sugiere que las intervenciones implementadas han sido efectivas. Sin embargo, se observan algunas limitaciones en ciertos aspectos, como la falta de acceso a servicios básicos en algunas zonas rurales.

Los resultados cualitativos complementan la información cuantitativa al proporcionar una visión más profunda de las experiencias y percepciones de los participantes. Se identificaron temas recurrentes relacionados con la necesidad de mayor apoyo institucional y la importancia de la participación comunitaria en la toma de decisiones.

En conclusión, los hallazgos del estudio respaldan la hipótesis planteada al inicio de la investigación, indicando que las estrategias implementadas contribuyen significativamente a la mejora de las condiciones de vida de la población objetivo. No obstante, se recomienda continuar con la investigación para explorar nuevas estrategias y evaluar su impacto a largo plazo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se presentan los resultados para cada objetivo y se incluye una discusión de los mismos.

I. Selección de polimorfismos asociados con psoriasis, respuesta al tratamiento y otras enfermedades relacionadas

Este apartado se ha publicado en la revista *Pharmacogenomics Journal*:

Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., Abad-Santos, F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J.* 2013; 13(4):297-305.

Además, como resultado de una revisión bibliográfica exhaustiva (~500 artículos) se publicaron dos artículos científicos adicionales:

Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., Ochoa, D., Román, M., Abad-Santos, F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013; 4(13):1623-34.

Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., Ochoa, D., Román, M., Abad-Santos, F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis.* 2013; 2013:613086.

A continuación se muestra el fundamento científico por el que se seleccionaron SNP que se habían asociado con otras enfermedades autoinmunes tanto en la predicción del riesgo de desarrollar la enfermedad como en la predicción de la respuesta

terapéutica. Todos los genes descritos en este apartado fueron seleccionados para realizar nuestro estudio.

1.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS SELECCIONADOS QUE SE ASOCIAN CON PSORIASIS Y OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

En la Tabla Suplementaria S2 se muestran los 333 SNP preseleccionados donde se puede apreciar que una parte considerable de los SNP se han descrito en varias enfermedades autoinmunes. Lo cual indica que la psoriasis comparte etiología con enfermedades como la artritis psoriásica, la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn como se muestra a continuación.

Entre los 333 SNP mostrados en la Tabla Suplementaria S2 podemos destacar polimorfismos en citoquinas importantes que son comunes tanto en el desarrollo de la psoriasis como de otras enfermedades autoinmunes (ver Tabla 5).

Los polimorfismos en el gen *IL23R* (rs7530511, rs2201841 y rs11209026) han sido objeto de estudio por diversos autores y se han asociado con varias enfermedades autoinmunes, incluyendo la psoriasis, como se muestra en la Tabla 5. El SNP rs11209026 en el gen *IL23R* se ha asociado con psoriasis (Cargill et al. 2007; García et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008), artritis psoriásica (Filer et al. 2008; Liu et al. 2008; Rahman et al. 2009; Hinks et al. 2011) y artritis reumatoide (Li y Begovich 2009). Por el contrario, se ha descrito que esta variante confiere protección frente a la enfermedad de Crohn (Duerr et al. 2006; Raelson et al. 2007; Lakatos et al. 2008). Por otro lado, el rs7530511 se ha asociado con todas estas enfermedades a excepción de la enfermedad de Crohn (Tabla 5). Por su parte, el rs2201841 se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (Nair et al. 2009) y enfermedad de Crohn (Raelson et al.

2007). En estudios realizados en artritis reumatoide existe controversia ya que unos autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el rs2201841 y la enfermedad (Farago et al. 2008) y otros no (Park et al. 2009).

Tabla 5. Polimorfismos en citoquinas asociados con psoriasis y otras enfermedades autoinmunes.

GEN	POLIMORFISMO	MAF	ALELO	Ps	PsA	RA	CD	BIBLIOGRAFÍA
<i>IL23R</i>	rs7530511	0,125	T	•	•	•		(Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Li y Begovich 2009)
	rs2201841	0,275	C	•		•	•	(Raelson et al. 2007; Farago et al. 2008; Nair et al. 2009)
	rs11209026	0,067	A	•	•	•	•	(Duerr et al. 2006; Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Lakatos et al. 2008; Li y Begovich 2009)
<i>TNF</i>	rs1800629	0,217	A	•	•	•	•	(Hohler et al. 1997; Ferreira et al. 2005; Mossner et al. 2005; Rahman et al. 2006; Manolova et al. 2014)
	rs361525	0,131	A	•	•			(Hohler et al. 1997; Mossner et al. 2005; Rahman et al. 2006)
<i>IL12B</i>	rs6887695	0,217	T	•	•	•	•	(Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Liu et al. 2008; Li y Begovich 2009; van der Heide et al. 2010)
	rs3212227	0,225	C	•	•	•	•	(Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Li y Begovich 2009; van der Heide et al. 2010)
<i>IL13</i>	rs20541	0,233	T	•	•			(Chang et al. 2008; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)
	rs848	0,242	T	•	•			(Chang et al. 2008; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)
	rs1800925	0,196	T	•	•			(Chang et al. 2008; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)
<i>IL21</i>	rs6822844	0,146	T	•	•	•	•	(Zhernakova et al. 2007; Schrodi 2008; Marquez et al. 2009; Hollis-Moffatt et al. 2010)
<i>IL1β</i>	rs16944	0,358	A	•	•	•		(Reich et al. 2002; Rahman et al. 2006; Tulusso et al. 2006; Harrison et al. 2008)
<i>IL1β</i>	rs1143634	0,208	A	•	•			(Reich et al. 2002; Ravindran et al. 2004)
<i>IL10</i>	rs1800896	0,467	A	•		•	•	(Kingo et al. 2003; Fernández et al. 2005; Baran et al. 2008; Wang et al. 2011; Zhang et al. 2011; Lee et al. 2012)
	rs1800871	0,173	T	•			•	(Kingo et al. 2003; Baran et al. 2008; Wang et al. 2011)
	rs1800872	0,202	A	•		•	•	(Kingo et al. 2003; Baran et al. 2008; Wang et al. 2011; Lee et al. 2012)

Abreviaturas. MAF: frecuencia del alelo minoritario, información obtenida de la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>); Ps: psoriasis; PsA: artritis psoriásica; RA: artritis reumatoide; CD: enfermedad de Crohn; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; ●: indica las enfermedades con las que cada polimorfismo ha sido asociado. Adaptada de Prieto-Pérez et al. 2013a.

Además, en la Tabla 5 podemos ver la importancia del TNF- α en la patogénesis de la psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (ver Tabla 2 y Tabla Suplementaria S2). Los SNP asociados con psoriasis y que destacan dentro del gen *TNF* son el rs361525 y el rs1800629 (Hohler et al. 1997; Mossner et al. 2005). Estos SNP se localizan en las posiciones -238 y -308, respectivamente, de la región promotora del *TNF*. Un meta-análisis basado en 18 estudios de casos y controles mostró que el genotipo GA/AA para el rs361525 aumenta el riesgo de psoriasis, pero el mismo genotipo para el rs1800629 lo disminuye (Li et al. 2007).

Asimismo, los polimorfismos en el gen *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) se han asociado con una mayor predisposición a psoriasis (Cargill et al. 2007). Estos resultados se confirmaron en otros estudios en esta enfermedad (Tsunemi et al. 2002; Capon et al. 2007; Smith et al. 2008; Wu et al. 2010). Además, las asociaciones encontradas se replicaron en la enfermedad de Crohn (Nair et al. 2008; van der Heide et al. 2010), la artritis psoriásica (Filer et al. 2008; Liu et al. 2008) y la artritis reumatoide (Li y Begovich 2009) (Tabla 5). Sin embargo, otros autores no encontraron asociación entre estos SNP en el gen *IL12B* y un mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide (Varade et al. 2009).

Tres SNP en el gen *IL13* (rs20541, rs848 y rs1800925) se han asociado con psoriasis (Chang et al. 2008; Li y Begovich 2009; Nair et al. 2009) y artritis psoriásica (Duffin et al. 2009; Eder et al. 2011) (Tabla 5). Sin embargo, Bowes et al. (2011) no

encontraron una asociación entre el rs20541 y el rs1800925 y una mayor susceptibilidad a la psoriasis (Bowes et al. 2011). Otros autores indicaron que la asociación entre el rs1800925 (*IL13*) y la psoriasis no era replicable en la enfermedad de Crohn (Li et al. 2008). Los estudios llevados a cabo en pacientes con artritis reumatoide muestran que variantes comunes en la ruta de señalización de la IL4/IL13 no contribuyen a la susceptibilidad de esta enfermedad (Marinou et al. 2008).

Varios estudios han mostrado que el rs6822844 en el gen *IL21* se asocia con susceptibilidad a psoriasis, artritis psoriásica (Schrodi 2008), artritis reumatoide (Zhernakova et al. 2007) y enfermedad de Crohn (Marquez et al. 2009; Hollis-Moffatt et al. 2010).

Asimismo, polimorfismos en el promotor de *IL1β* (rs16944 y rs1143634) se han asociado con una mayor susceptibilidad a estas enfermedades (Nemetz et al. 1999; Buchs et al. 2001; Reich et al. 2002; Ravindran et al. 2004; Rahman et al. 2006; Tolusso et al. 2006; Harrison et al. 2008; Morales-Lara et al. 2012) (Tabla 5). No obstante, otros autores no han encontrado evidencias de una asociación entre SNP en el gen *IL1β* y artritis psoriásica (Peddle et al. 2005; Bowes et al. 2011). Los resultados de otros autores mostraron una asociación entre el rs16944 y enfermedad inflamatoria intestinal que incluye la enfermedad de Crohn (Ferreira et al. 2005; Celik et al. 2006).

Varios SNP en el gen *IL10* (rs1800896, rs1800871, rs1800872) también se asociaron con varias enfermedades autoinmunes relacionadas con la psoriasis (Tabla 5). Estos SNP también se localizan en la región promotora del gen *IL10* (posiciones -1082, -819 y -592). Los resultados de Kingo y colaboradores (2003) muestran una asociación entre el haplotipo ACC para los rs1800896, rs1800871 y rs1800872, respectivamente, y la gravedad de la psoriasis en placas (Kingo et al. 2003). El rs1800896 se ha descrito

como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Crohn en población española (Fernández et al. 2005) y se ha visto que los genotipos GG/GA disminuyen el riesgo de desarrollar artritis reumatoide en un 25% (Zhang et al. 2011). Sin embargo, otros autores no han encontrado dichas asociaciones en enfermedad de Crohn, psoriasis o artritis psoriásica (Al-Heresh et al. 2002; Baran et al. 2008; Andersen et al. 2010; Wang et al. 2011).

Por tanto, no es de extrañar que los mismos fármacos que se utilizan para tratar la psoriasis también se empleen en artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, e incluso que estas enfermedades puedan compartir los mismos biomarcadores para predecir el riesgo de la enfermedad o la respuesta terapéutica.

1.2. POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF

En este apartado se muestran todos los SNP que se seleccionaron en nuestro estudio en base a que habían sido previamente asociados con la respuesta al tratamiento en otras enfermedades relacionadas con psoriasis (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o artritis psoriásica) (Tabla 6). La etiología común entre la psoriasis y estas enfermedades se muestra en el apartado anterior, por tanto en los resultados de nuestro estudio cabría esperar que SNP que pueden ser predictores de la respuesta terapéutica, por ejemplo, en artritis reumatoide, también podrían serlo para psoriasis.

Tabla 6. Polimorfismos asociados con la respuesta terapéutica en psoriasis y otras enfermedades relacionadas.

GEN	SNP	Alelo minoritario y MAF	Alelo asociado con la respuesta a anti-TNF	FÁR-MACO	Ps	PsA	RA	CD	BIBLIO-GRAFÍA
<i>TNF</i>	rs1800629	A 0,217	G ↓ (Miceli-Richard et al. 2008) ↑ (Mugnier et al. 2003; Guis et al. 2007; Seitz et al. 2007; Matsukura et al. 2008)	A, E, I.			•		(Mugnier et al. 2003; Coenen et al. 2007; Guis et al. 2007; Seitz et al. 2007; Miceli-Richard et al. 2008)
<i>TNF</i>	rs361525	A 0,131	G ↓	A, E, I.			•		(Fabris et al. 2002; Criswell et al. 2004; Miceli-Richard et al. 2008; Lee et al. 2010)
<i>TNF</i>	rs1799724	A 0,158	C ↓	A, E, I.			•		(Miceli-Richard et al. 2008)
				I				•	(Ozeki et al. 2006)
			C ↓	E	•				(Vasilopoulos et al. 2012)
<i>LMO4</i>	rs983332	A 0,192	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>GBP6</i>	rs928655	G 0,288	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>LASS6</i>	rs133933173	A 0,292	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>PONI</i>	rs854555	A 0,358	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>PONI</i>	rs854548	A 0,250	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>PONI</i>	rs854547	G 0,375	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
<i>TNFR1A</i>	rs767455	T 0,485	T ↓	I				•	(Mascheretti et al. 2002; Matsukura et al. 2008)
<i>TNFR1B</i>	rs1061622	G 0,239	G ↓	A, E, I.				•	(Mascheretti et al. 2002; Shetty y Forbes 2002; Matsukura et al. 2008; Ongaro et al. 2008)
			T ↓	E	•				(Vasilopoulos et al. 2012)
			Aminoácido R ↓	I			•		(Rooryck et al. 2008)
<i>TNFR1B</i>	rs3397	C 0,484	**	I				•	(Matsukura et al. 2008)
<i>TNFR1B</i>	rs1061624	G 0,482	**	I				•	(Matsukura et al. 2008)
<i>LTA</i>	rs909253	G 0,354	***	I				•	(Taylor et al. 2001)
<i>FCGR3A</i>	rs396991		Aminoácido F ↑	A, E, I.			•		(Tutuncu et al. 2005; Nishio et al. 2009)

GEN	SNP	Alelo minoritario y MAF	Alelo asociado con la respuesta a anti-TNF	FÁR- MACO	Ps	PsA	RA	CD	BIBLIO- GRAFÍA
FCGR 2A	rs18012 74	A 0,491	Aminoácido R↑	I			•		(Cañete et al. 2009; Nishio et al. 2009)
TTP	rs49621 53	A 0,156	G ↑	I			•		(Suzuki et al. 2008)
MAP3 K1	rs96844	G 0,257	G ↑	A, E, I.			•		(Bowes et al. 2009)
MAP3 K14	rs47928 47	A 0,367	A ↓	A, E, I.			•		(Bowes et al. 2009)
TLR2	rs22893 18	C 0,223	C ↓	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
TLR10 /1/6	rs11096 957	G 0,354	G ↑	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
MyD88	rs7744	G 0,146	G ↑	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
CHUK	rs11591 741	C 0,423	C ↓	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
IKBKB	rs11986 055	C 0,031	C ↑	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
IRAK- 3	rs11541 076	T 0,199	T ↑	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
NFKB IB	rs31366 45	C 0,199	C ↓	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
NFKB IB	rs9403	G 0,381	G ↓	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
PTGS2	rs22065 93	A 0,045	A ↓	A, E, I.			•		(Potter et al. 2010)
EPS15	rs43794 3	C 0,308	G ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
QKI	rs10945 919	G 0,336	G ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
IFNK	rs70466 53	A 0,288	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
MOBK L2B	rs86885 6	A 0,288	T ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
MOBK L2B	rs28147 07	T 0,239	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
C9orf7 2	rs77435 9	C 0,265	C ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
C9orf7 2	rs38499 42	T 0,235	A ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
MAFB	rs60289 45	T 0,170	T ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
MAFB	rs60719 80	C 0,164	C ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
CST5	rs61381 50	C 0,168	T ↓	A, E, I.			•		(Liu et al. 2008)
TGFB 1	rs18004 71	C 0,080	C ↓ (haplotipo con el alelo 2 del IL1-R)	E			•		(Padyukov et al. 2003)
PTPR C	rs10919 563	A 0,097	G ↑	A, E, I.			•		(Cui et al. 2010)
TNFAI P3	rs61060 4	C 0,408	G ↑	E	•				(Tejasvi et al. 2012)

Abreviaturas. MAF: frecuencia del alelo minoritario, información obtenida de la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>); Ps: psoriasis; PsA; artritis psoriásica; RA: artritis reumatoide; CD: enfermedad de Crohn; A; adalimumab; E: etanercept; I: infliximab; ↓ o ↑:

indica los alelos asociados con una mala o buena respuesta a los anti-TNF, respectivamente; ●: indica una asociación entre la enfermedad y el SNP; **Se asocia con la respuesta a infliximab el haplotipo AT para el rs1061624 y rs3397, respectivamente, pero no estos SNP por separado (Matsukura et al. 2008). ***El haplotipo 1-1-1-1 para NcoI-TNFC-aa13L-aa2 (*LTA*) ↓ (Taylor et al. 2001). Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2013a.

Los polimorfismos en el promotor del *TNF* se han asociado con la respuesta al tratamiento en artritis reumatoide (Fabris et al. 2002; Criswell et al. 2004). Lee y colaboradores (2010) encontraron una asociación entre el rs361525 y la respuesta a infliximab en pacientes con artritis reumatoide (Lee et al. 2010). Esta asociación no la replicaron para el rs1800629 en el gen *TNF* (Lee et al. 2010). Por el contrario, Mugnier y colaboradores (2003) sugirieron que los pacientes portadores del genotipo GG para el rs1800629 respondían mejor a infliximab que los pacientes con genotipos AA o AG (Mugnier et al. 2003). Otros autores asociaron SNP en el *TNF* (alelo G para el rs361525, G para el rs1800629 y C para el rs1799724) con una menor respuesta a adalimumab en pacientes con artritis reumatoide (Miceli-Richard et al. 2008). Además, Guis y colaboradores (2007) concluyeron que los pacientes con esta enfermedad homocigotos para el alelo G del rs1800629 respondían mejor a etanercept que los heterocigotos (Guis et al. 2007). Seitz et al. (2007) confirmaron que los pacientes con artritis reumatoide con el genotipo GG para el rs1800629 respondían mejor a los anti-TNF que aquellos con genotipo AA o AG (Seitz et al. 2007). Por otra parte, el polimorfismo rs1799724 (C>T) puede explicar las diferencias en la respuesta terapéutica a infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn (Ozeki et al. 2006). Otros autores encontraron una asociación entre polimorfismos en los genes *TNF* (alelo C para el rs1799724) y *TNFRSF1B* (alelo T para el rs1061622) y una buena respuesta a etanercept en pacientes con psoriasis (Vasilopoulos et al. 2012). Sin embargo, estos

autores no encontraron dicha asociación para infliximab o adalimumab (Vasilopoulos et al. 2012).

Por otra parte, un SNP en la superfamilia 1A del receptor del TNF (*TNFR1A*; rs767455) se asoció con una falta de respuesta a infliximab (alelo T minoritario) en pacientes con enfermedad de Crohn (Pierik et al. 2004). Este hallazgo se confirmó por otros autores (Matsukura et al. 2008). No obstante, un estudio previo excluye polimorfismos en los genes *TNFR1A* y *TNFR1B* como posibles biomarcadores de la respuesta terapéutica en pacientes caucásicos con enfermedad de Crohn (Mascheretti et al. 2002).

El alelo minoritario del rs1061622 en el gen *TNFR1B* se asoció con una mala respuesta a los fármacos anti-TNF (Ongaro et al. 2008). Asimismo, este SNP se ha asociado con la respuesta a infliximab en enfermedad de Crohn y artritis reumatoide (Rooryck et al. 2008).

Como se ha descrito anteriormente, el alelo G del rs610604 localizado en el gen *TNFAIP3* se asoció con una buena respuesta a los fármacos anti-TNF y etanercept por separado en pacientes con psoriasis (Tejasvi et al. 2012). Sin embargo, en pacientes con artritis reumatoide no se ha encontrado una asociación en otros SNP localizados en el mismo gen y la respuesta a los anti-TNF (Cui et al. 2010).

Un SNP en el gen *LTA* también se asoció con una mala respuesta a los anti-TNF en enfermedad de Crohn (Taylor et al. 2001) (Tabla 6). Este gen se ha asociado con la respuesta a etanercept en artritis reumatoide (Criswell et al. 2004). Pero en otro estudio no se encontró una asociación con la respuesta a infliximab en la enfermedad de Crohn (Dideberg et al. 2006) (Tabla 6).

Los polimorfismos en el gen de la fracción constante del receptor gamma (*FCGR*) afectan a la afinidad de este receptor por la inmunoglobulina G, lo cual puede tener un efecto en la eficacia de medicamentos donde las inmunoglobulinas desempeñan un papel relevante. La respuesta a infliximab en pacientes con artritis reumatoide puede verse afectada por mutaciones en los genes *FCGR2A* (rs1801274; 131 H>R) y *FCGR3A* (rs396991; 158 V>F) (Cañete et al. 2009). Los homocigotos mutantes para el rs396991 (FF; *FCGR3A*) se asociaron con una buena respuesta a los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide después de 12 semanas de tratamiento (Tutuncu et al. 2005). Además, en este estudio los pacientes homocigotos mutantes para el rs1801274 (RR; *FCGR2A*) mostraron una buena respuesta a las 30 semanas del tratamiento (Tutuncu et al. 2005).

El rs4962153 puede afectar a la función de la región promotora del gen tristetraprolina (*TTP*). Se ha descrito que pacientes con artritis reumatoide con genotipo GG (vs. AA/AG) para este SNP tienen una menor duración de la enfermedad y una mayor probabilidad de responder a infliximab (Suzuki et al. 2008).

Además, en pacientes con artritis reumatoide ser portador del alelo minoritario para el rs96844 (*MAP3K*) se asoció con una buena respuesta al tratamiento con anti-TNF. Sin embargo, ser portador del alelo minoritario rs4792847 (*MAP3K14*) se asoció con una reducida respuesta a los fármacos anti-TNF (N=428) (Bowes et al. 2009). Estos autores realizaron una replicación de su estudio en una población mayor sin obtener resultados positivos (N=1070).

Asimismo, un estudio evaluó la asociación entre la respuesta a etanercept y nueve SNP en pacientes con artritis reumatoide (Potter et al. 2010) (Tabla 6). Los resultados de este estudio indicaron que los pacientes portadores del alelo minoritario

para el rs11986055 (*IKBKB*), rs11541076 (*IRAK-3*) y rs7744 (*MyD88*) tienen una mayor probabilidad de responder al tratamiento con anti-TNF (Potter et al. 2010). Sin embargo, el alelo minoritario para el rs11591741 se asoció con una menor probabilidad de respuesta (*CHUK*) (Potter et al. 2010).

En la Tabla 6, también se pueden observar los resultados significativos de un GWAS donde identifican varios SNP asociados con la respuesta a los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide (N=89) (Liu et al. 2008).

Padyukov y colaboradores (2003) encontraron una asociación entre el haplotipo compuesto por el alelo A2 del gen del receptor antagonista de la IL1 (*IL1RN*) y el alelo C en el rs1800471 del gen *TGFβ1* y la no respuesta a etanercept en pacientes con artritis reumatoide (Padyukov et al. 2003).

Para finalizar, otros autores evaluaron la posible asociación entre 31 SNP asociados con un mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide según la bibliografía disponible y la respuesta a anti-TNF en 1283 pacientes (625 tratados con infliximab, 502 con etanercept y 156 con adalimumab) (Cui et al. 2010). Estos autores encontraron resultados estadísticamente significativos para el rs10919563 (*PTPRC*; alelo mayoritario) y una buena respuesta a los anti-TNF (Cui et al. 2010). El gen *PTPRC* es esencial en la regulación de las rutas de señalización de los linfocitos y monocitos (media la secreción del TNF- α).

La lista definitiva de los SNP seleccionados en base a la revisión bibliográfica realizada se muestra en la Tabla Suplementaria S2.

II. Estudio de casos y controles: polimorfismos asociados con psoriasis moderada-grave en placas

Este apartado se divide en cuatro partes: 1) polimorfismos asociados con la psoriasis; 2) asociación entre polimorfismos en los genes *IL17F* e *IL17A* y la psoriasis; 3) polimorfismos asociados con la artritis psoriásica en pacientes con psoriasis; 4) polimorfismos asociados con la edad de inicio de la psoriasis.

Los principales resultados de este apartado se han publicado o aceptado para su publicación en las siguientes revistas:

Prieto-Pérez, R., Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study. Br J Dermatol. 2015; 172(5):1432-5.

Prieto-Pérez, R., Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Aceptado para su publicación en J Immunol Res.

Prieto-Pérez, R., Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. The polymorphism rs763780 in the IL17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. Aceptado para su publicación en Pharmacogenomics.

II.1. RESULTADOS

II.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Nuestra población incluyó 197 controles (98 hombres y 99 mujeres) y 191 pacientes (111 hombres y 80 mujeres) con psoriasis moderada-grave en placas. La media de edad fue $24,51 \pm 4,29$ años en controles ($25,07 \pm 4,94$ en hombres y $23,95 \pm 3,46$ en mujeres) y $50,10 \pm 15,42$ años en pacientes ($49,18 \pm 13,86$ en hombres y $51,38 \pm 17,36$ en mujeres). Se evaluó el efecto del sexo en relación con la predisposición a la enfermedad sin encontrar resultados significativos. 46 de los 191 pacientes (24,1%; 21 hombres y 25 mujeres) tenían artritis psoriásica.

Además, 155 pacientes tenían psoriasis tipo I (< 40 años; 92 hombres y 63 mujeres) y 36 pacientes psoriasis tipo II (≥ 40 años; 19 hombres y 17 mujeres). La edad de media de inicio de la psoriasis fue $23,31 \pm 8,52$ en los pacientes con psoriasis tipo I y $52,58 \pm 10,45$ en los pacientes con psoriasis tipo II.

Cabe mencionar que el estudio de asociación de polimorfismos en los genes *IL17A* e *IL17F* se realizó con la misma población de controles (N=197) pero se añadieron 3 pacientes adicionales a la población de pacientes (N=194: 114 hombres y 80 mujeres). En este caso, la edad media fue $49,10 \pm 15,03$ y la edad media de inicio de la enfermedad fue $28,72 \pm 13,94$ años. 48 pacientes tuvieron artritis psoriásica (24,7%), 158 tuvieron psoriasis tipo I y 36 tipo II.

II.1.2. RESULTADOS DE GENOTIPADO

De los 191 SNP analizados (ver Tabla Suplementaria S3), sólo 173 pasaron los controles de calidad del CEGEN. De esos SNP el rs165161 (*JUNB*) fue monomórfico y se excluyó del análisis estadístico. La tasa de éxito de genotipado fue del 89,82% y la tasa de reproducibilidad de los datos fue del 100%.

Las MAF de los SNP analizados se muestran en la Tabla Suplementaria S3. Todas las frecuencias alélicas estaban en EHW a excepción de 9 SNP en la población de controles y 12 SNP en la población de pacientes. Los SNP que no se encuentran en EHW en los controles se eliminaron del análisis de los datos (indicados en la Tabla Suplementaria S3) (Iniesta et al. 2005).

II.1.3. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS

En el análisis multivariante se incluyeron un total de 64 SNP ($p \leq 0,1$ en el análisis univariante; ver Tabla Suplementaria S4). El análisis multivariante mostró 3 SNP que disminuían el riesgo de padecer psoriasis (rs12720356 [*TYK2*; genotipo GG/GT; 7,25 veces], rs11986055 [*IKBKB*; genotipo AC; 4,85 veces] y rs2476601 [*PTPN22*; genotipo AA/AG; 3,80 veces]) (Tabla 7) y 6 SNP que aumentaban el riesgo (rs12191877 [*HLA-C*; genotipo TT/CT; 19,14 veces), rs12188300 [*IL12B*; genotipo TT/AT; 5,54 veces], rs3792876 [*SLC22A4*; genotipo TT/CT; 4,01 veces], rs763361 [*CD226*; genotipo TT; 2,65 veces], rs10499194 [*TNFAIP3*; genotipo CT; 2,50 veces] y rs3783543 [*IL1A*; genotipo TT/CT; 1,94 veces]) (Tabla 7).

Tabla 7. Polimorfismos asociados al riesgo de psoriasis. Se muestran los resultados significativos del análisis univariante (sin ajustar y ajustado por el rs12191877 en el gen *HLA-C*) y multivariante (197 controles vs. 191 pacientes). Se incluyeron en el análisis multivariante aquellos SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante ajustado por rs12191877. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante. Todos los SNP significativos en el análisis univariante se muestran en la Tabla Suplementaria S4.

SNP	Gen	Mo- delo	Genotipo de riesgo (%controles/ %casos)	ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2476601	PTPN22	A	AA/AG (18,8/11,5)	0,56 (0,32-0,97)	0,055	0,53 (0,28-0,97)	0,036	0,26 (0,08-0,85)	0,026
rs763361	CD226	R	TT (16,8/22,0)	1,40 (0,84-2,33)	0,190	1,80 (1,02-3,15)	0,04	2,65 (1,02-6,93)	0,047
rs12720356	TYK2	A	GG/GT (16,8/7,9)	0,42 (0,23-0,78)	0,010	0,26 (0,13-0,54)	0,000 07	0,14 (0,04-0,43)	0,001
rs3783543	IL1A	D	TT/CT (39,9/51,3)	1,59 (1,06-2,38)	0,025	1,59 (1,14-2,23)	0,006	1,94 (1,09-3,43)	0,024
rs12188300	IL12B	D	TT/AT (11,2/20,0)	1,99 (1,13-3,51)	0,016	2,00 (1,07-3,72)	0,027	5,54 (1,85-16,55)	0,002
rs3792876	SLC22A4	D	TT/CT (11,2/17,2)	1,72 (0,97-3,07)	0,062	1,96 (1,03-3,71)	0,038	4,01 (1,35-11,94)	0,013
rs10499194	TNFAIP3	C	CT (39,1/53,4)	1,75 (1,15-2,68)	0,017	1,83 (1,15-2,92)	0,026	2,50 (1,15-5,42)	0,021
rs12191877	HLA-C	A	TT/CT (23,9/64,4)	4,94 (3,29-7,42)	1,25 E-17	-	-	19,14 (8,57-42,76)	0,000
rs11986055	IKBKB	C	AC (11,7/6,3)	0,51 (0,25-1,06)	0,055	0,48 (0,21-1,08)	0,019	0,21 (0,06-0,76)	0,018

Abreviaturas. PTPN22: proteína tirosina fosfatasa no receptor 22; CD226: antígeno CD226; TYK2: tirosina quinasa 2; IL1A: interleuquina-1 alfa; IL12B: interleuquina-12 subunidad beta; SLC22A4: familia de transportadores de cationes orgánicos portadores de soluto 22 miembro 4; TNFAIP3: proteína de interacción 3 del TNF alfa; NF- κ B: factor nuclear kappa beta; HLA-C: complejo mayor de histocompatibilidad de clase I C; IKBKB: subunidad beta de la quinasa inhibidora de NF- κ B; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante; C: codominante; -: no hay dato. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

El análisis de haplotipos mostró una asociación entre la psoriasis y el haplotipo TGC (rs3783543, rs17561 y rs1143634, respectivamente) en el gen *IL1A/1 β* ($p=0.0072$; ver la Tabla Suplementaria S5). Además, se encontró una asociación entre los

haplotipos GTTC y CTTC (rs1265181, rs12191877, rs10484554 y rs879882, respectivamente) en el gen *HLA-C* y una mayor predisposición a psoriasis ($p < 0,0001$) (Tabla Suplementaria S5).

También se analizaron 145 pacientes sin artritis psoriásica (sólo psoriasis) vs. controles (N=197). Los resultados mostraron una asociación en 15 SNP, 8 de los cuales se asociaron previamente con psoriasis al analizar la población de casos y controles sin estratificar (*PTPN22*, *CD226*, *TYK2*, *IL1A*, *IL12B*, *SLC22A4*, *TNFAIP3* y *HLA-C*; Tabla 7). Además en comparación con el análisis global, el rs11986055 en el gen *IKBKB* no fue significativo y se encontraron 7 SNP significativos adicionales: rs11126740 (*CTNNA2*), rs187238 (*IL18*), rs96844 (*MAP3K1*) y rs2769982 (*RNF114*) disminuyeron el riesgo de la enfermedad (sin artritis psoriásica) 7,14, 3,70, 2,78 y 2,04 veces, respectivamente, y el rs6887695 (*IL12B*), rs2282276 (*CLMN*) y rs1576 (*CCHCR1*) aumentaron el riesgo 8,48, 3,67 y 3,44 veces, respectivamente (Tabla 8).

Tabla 8. Polimorfismos asociados a psoriasis (en pacientes sin artritis psoriásica). Resultados del análisis univariante (ajustado y sin ajustar por el rs12191877 en el gen *HLA-C*) y multivariante (145 pacientes sin artritis psoriásica vs. 197 controles). Se incluyeron en el análisis multivariante los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante ajustado por el rs12191877. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante.

				ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (%control/s/%casos)	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2476601	<i>PTPN22</i>	A	AA/AG (18,8/6,9)	0,32 (0,16-0,67)	0,003	0,34 (0,16-0,72)	0,003	0,10 (0,02-0,46)	0,003
rs187238	<i>IL18</i>	C	CG (45,7/36,1)	0,70 (0,44-1,11)	0,160	0,55 (0,33-0,93)	0,015	0,27 (0,08-0,88)	0,029
rs2282276	<i>CLMN</i>	A	CC/CT (11,7/18,6)	1,73 (0,95-3,16)	0,074	1,84 (0,98-3,44)	0,057	3,67 (1,04-12,88)	0,043
rs763361	<i>CD226</i>	C	CC (55,8/46,9)	0,73 (0,44-1,19)	0,250	0,66 (0,38-1,15)	0,037	4,29 (1,09-16,83)	0,037
rs12720356	<i>TYK2</i>	A	GG/GT (16,8/9,7)	0,53 (0,27-1,03)	0,056	0,32 (0,15-0,67)	0,001	0,17 (0,04-0,72)	0,016
rs11126740	<i>CTNNA2</i>	D	AA/AG (54,8/47,9)	0,76 (0,49-1,17)	0,210	0,60 (0,37-0,97)	0,037	0,14 (0,05-0,40)	0,000
rs3783543	<i>IL1A</i>	A	TT/CT (39,9/52,4)	1,49 (1,08-2,06)	0,015	1,73 (1,20-2,48)	0,003	2,30 (1,08-4,91)	0,031
rs2769982	<i>RNF114</i>	A	CC/CT (71,6/62,1)	0,69 (0,50-0,94)	0,018	0,65 (0,46-0,92)	0,015	0,49 (0,26-0,93)	0,030
rs12188300	<i>IL12B</i>	D	TT/AT (11,2/20,0)	1,90 (1,08-3,32)	0,023	1,97 (1,01-3,82)	0,045	8,48 (2,16-33,29)	0,002
rs3792876	<i>SLC22A4</i>	A	TT/CT (11,2/19,3)	1,83 (1,04-3,20)	0,033	2,04 (1,09-3,81)	0,025	7,09 (2,03-24,81)	0,002
rs6887695	<i>IL12B</i>	A	CC/CG (54,8/47,6)	0,77 (0,54-1,10)	0,140	0,72 (0,49-1,06)	0,089	0,32 (0,15-0,68)	0,003
rs96844	<i>MAP3K1</i>	D	CC/CT (54,6/44,8)	0,68 (0,44-1,04)	0,074	0,67 (0,41-1,07)	0,094	0,36 (0,14-0,92)	0,033
rs10499194	<i>TNFAIP3</i>	C	CT (39,1/54,5)	1,83 (1,16-2,88)	0,018	2,04 (1,23-3,38)	0,013	3,58 (1,39-9,25)	0,008
rs12191877	<i>HLA-C</i>	A	TT/CT (23,9/64,8)	5,03 (3,26-7,77)	1,04 E-15	-	-	35,71 (11,27-113,11)	0,000
rs1576	<i>CCHCR1</i>	A	GG/CG (46,7/64,8)	2,01 (1,43-2,83)	4,56 E-05	1,49 (1,02-2,18)	0,038	3,44 (1,55-7,61)	0,002

Abreviaturas. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante; C: codominante; -: no hay dato. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

II.1.4. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *IL17F* E *IL17A* Y LA PSORIASIS

En la Tabla 9 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas para los 3 SNP estudiados en la población total. Los 3 SNP estaban en EHW tanto en la población de controles como de pacientes.

Tabla 9. Frecuencias genotípicas y alélicas de polimorfismos estudiados en los genes *IL17F* e *IL17A* en la población de controles y pacientes. Se muestran los resultados del análisis univariante y multivariante (ajustados y sin ajustar por el rs12191877).

SNP	Genotipo	Controles (%) N=197	Pacientes (%) N=194	Casos vs. controles*	Casos vs. controles. Ajustados por rs12191877*	EHW [#]
rs763780	TT	184 (93,4)	175 (90,2)	OR=1,54 (0,74-3,21); p=0,248; D; TC	OR=1,20 (0,52-2,75); p=0,663; D; TC	Controles: 1,00 Casos: 1,00
	TC	13 (6,6)	19 (9,8)			
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)			
	Alelo C	13 (3,3)	19 (4,9)			
rs2275913	GG	96 (49,0)	83 (43,0)	OR=1,40 (0,92-2,13); p=0,135; C; GA	OR=1,36 (0,85-2,18); p=0,268; C; GA	Controles: 0,19 Casos: 0,19
	GA	77 (39,0)	93 (48,0)			
	AA	24 (12,0)	16 (8,0)			
	Alelo A	125 (31,7)	125 (32,2)			
rs10484879	GG	112 (57,0)	107 (55,0)	OR=0,40 (0,16-0,98); p= 0,037 ; R; TT	OR=0,39 (0,15-1,04); p=0,051; R; TT	Controles: 0,19 Casos: 0,12
	GT	68 (35,0)	79 (41,0)			
	TT	17 (8,6)	7 (4,0)			
	Alelo T	102 (25,9)	93 (24,0)			

Abreviaturas. *OR (IC 95%): odds ratio (intervalo de confianza al 95%), valor de p, modelo (D: dominante; C: codominante; R: recesivo), genotipo de riesgo; [#]valor de p del test exacto del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW).

Como podemos observar en la Tabla 9, el rs10484879 (genotipo TT) fue menos frecuente en pacientes con psoriasis que en controles (4,0% vs. 6,0%, respectivamente, p=0,037). Sin embargo, cuando se ajustaron los resultados del análisis univariante por el rs12191877 (*HLA-C*) se perdió la significación estadística (p=0,051).

Además, se realizaron diferentes análisis estratificando la población de pacientes: pacientes con psoriasis pero sin artritis psoriásica vs. controles, pacientes con artritis psoriásica, con psoriasis tipo I o II vs. controles. Sin embargo, los resultados de estos análisis no fueron significativos (ver Tablas Suplementarias S6 y S7).

II.1.5. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA

Además, se comparó los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (N=46) con los 197 controles. A pesar del limitado tamaño muestral encontramos 2 SNP asociados con un mayor riesgo de desarrollar artritis psoriásica: rs2164807 (*GNLY-ATOH8*) y rs12191877 (*HLA-C*) (Tabla 10).

Tabla 10. Polimorfismos asociados con artritis psoriásica. Resultados del análisis univariante (sin ajustar y ajustado por el rs12191877 en el gen *HLA-C*) y multivariante (46 pacientes con artritis psoriásica vs. 197 controles). Se incluyeron en el análisis multivariante los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante ajustado por el rs12191877. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Mo- delo	Genotipo de riesgo (%controles /%casos)	ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2164807	<i>GNLY- ATOH8</i>	D	GG/AG (66,0/86,4)	3,26 (1,31-8,11)	0,00 5	3,15 (1,19-8,33)	0,012	253,73 (1,58- 40752,39)	0,033
rs12191877	<i>HLA-C</i>	A	TT/CT (23,9/63,0)	4,76 (2,64-8,58)	4,71 E-08	-	-	2129,86 (1,20- 3788070,19)	0,045

Abreviaturas. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; D: dominante; -: no hay dato. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

También se compararon pacientes con artritis psoriásica (N=46) vs. pacientes sin esta enfermedad (N=145). De este análisis encontramos 12 SNP significativos: rs4149570 (*TNFR1*), rs3812888 (*COG6*), rs1167846 (*IL20RA*), rs1576 (*CCHCR1*) y rs854548 (*PON1*) que disminuyeron el riesgo de desarrollar artritis psoriásica en 4,76, 3,23, 4,35, 5,88 y 10 veces, respectivamente; y rs2476601 (*PTPN22*), rs2485558 (*RYR2*), rs909253 (*LTA*), rs13437088 (*HLA-B/MICA*), rs10945919 (*QKI*), rs10088247 (*CSMD1*) y rs4962153 (*TTP*) que aumentaron el riesgo de desarrollar esta enfermedad en 70,76, 12,13, 3,89, 5,061, 6,19, 30,65 y 18,97, respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. Polimorfismos asociados con artritis psoriásica (N=46) vs. pacientes sin esta enfermedad (N=145). Se incluyeron en el análisis multivariante los SNP con una $p \leq 0,1$ en el univariante. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de Riesgo (%controles/%casos)	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
rs2476601	<i>PTPN22</i>	D	AG (6,9/26,1)	4,76 (1,90-11,95)	0,001	70,76 (5,50-910,81)	0,001
rs2485558	<i>RYR2</i>	D	GG/CG (25,7/40,0)	1,93 (0,95-3,90)	0,071	12,13 (2,04-72,17)	0,006
rs4149570	<i>TNFR1</i>	D	TT/GT (64,8/47,8)	0,50 (0,25-0,97)	0,041	0,21 (0,05-0,88)	0,033
rs3812888	<i>COG6</i>	A	CC/CT (80,0/63,0)	0,52 (0,31-0,88)	0,012	0,31 (0,11-0,87)	0,027
rs909253	<i>LTA</i>	A	CC/CT (32,4/47,8)	1,85 (1,06-3,23)	0,031	3,89 (1,27-11,95)	0,018
rs1167846	<i>IL20RA</i>	D	TT/CT (55,9/41,3)	0,56 (0,28-1,09)	0,085	0,23 (0,05-0,95)	0,042
rs13437088	<i>HLA-B/MICA</i>	D	TT/CT (57,2/71,7)	1,90 (0,92-3,90)	0,075	5,61 (1,08-29,21)	0,040
rs10945919	<i>QKI</i>	A	GG/AG (52,4/67,4)	1,81 (1,07-3,07)	0,026	6,19 (1,88-20,32)	0,003
rs1576	<i>CCHCR1</i>	A	GG/CG (64,8/45,7)	0,52 (0,30-0,88)	0,012	0,17 (0,03-1,00)	0,050
rs854548	<i>PON1</i>	C	AG (33,8/19,6)	0,53 (0,23-1,20)	0,056	0,10 (0,02-0,66)	0,016
rs10088247	<i>CSMD1</i>	C	CT (34,5/56,5)	2,31 (1,15-4,64)	0,024	30,65 (1,90-494,83)	0,016
rs4962153	<i>TTP</i>	R	AA (2,8/11,1)	4,41 (1,13-17,18)	0,035	18,97 (1,14-314,60)	0,040

Abreviaturas. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante; C: codominante. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

II.1.6. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS TIPO I Y II

Nuestros resultados muestran 5 SNP (N=155 vs. N=197 controles) que disminuyeron el riesgo de desarrollar una psoriasis de inicio más temprano: rs1634517 (*CCL4L*; 2,94 veces), rs1975974 (*C17orf51*; 2,08 veces), rs12720356 (*TYK2*; 10 veces), rs1800925 (*IL13*; 100 veces) y rs6908425 (*CDKAL1*; 2,44 veces); y otros 5 SNP que aumentaron el riesgo: rs2282276 (*CLMN*; 3,90 veces), rs10782001 (*FBXL19*; 2,10 veces), rs3792876 (*SLC22A4*; 3,75 veces), rs12191877 (*HLA-C*; 30,54 veces) y rs13437088 (*HLA-B/MICA*; 2,52 veces) (Tabla 12). Sin embargo, cuando comparamos 36 pacientes con psoriasis tipo II vs. 197 controles no se encontraron resultados significativos (datos no mostrados).

Por otro lado, cuando comparamos los pacientes con psoriasis tipo I (N=155) vs. tipo II (N=36), 4 SNP se asociaron con una disminución del riesgo de padecer una psoriasis tipo I: rs191190 (*TNFR1*; 126,08 veces), rs361525 (*TNF*; 190,76 veces), rs10499194 (*TNFAIP3*; 155,02 veces) y rs6920220 (*TNFAIP3*; 19,14 veces). Además, nuestros resultados muestran 5 SNP asociados con un aumento del riesgo de padecer este tipo de psoriasis: rs1801274 (*FCGR2A*; 5,26 veces), rs763361 (*CD226*; 33,3 veces), rs12459358 (*PSORS6*; 11,11 veces), rs12191877 (*HLA-C*; 12,5 veces) y rs1576 (*CCHCR1*; 166,66 veces) (Tabla 13).

Tabla 12. Polimorfismos asociados al riesgo de psoriasis tipo I. Resultados del análisis univariante (ajustado y sin ajustar por el rs12191877 en el gen *HLA-C*) y multivariante (155 pacientes con psoriasis tipo I vs. 197 controles). Se incluyeron en el análisis multivariante los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	M *	Genotipo de riesgo	UNIVARIANTE NO AJUSTADO. Tipo I vs. controles		UNIVARIANTE AJUSTADO por el rs12191877		MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2282276	CLMN	A	CC/CT	1,74 (0,96-3,15)	0,066	1,95 (1,04-3,65)	0,037	3,90 (1,13-13,38)	0,031
rs10782001	FBXL19	A	GG/AG	1,58 (1,13-2,21)	0,007	1,59 (1,09-2,32)	0,016	2,10 (1,05-4,17)	0,035
rs1634517	CCL4L	D	AA/AC	0,89 (0,58-1,36)	0,590	0,64 (0,39-1,05)	0,073	0,34 (0,14-0,84)	0,019
rs1975974	C17orf51	A	GG/AG	0,80 (0,57-1,14)	0,220	0,66 (0,44-0,99)	0,040	0,48 (0,23-0,99)	0,048
rs12720356	TYK2	A	GG/GT	0,42 (0,21-0,81)	0,019	0,27 (0,13-0,58)	0,0003	0,10 (0,03-0,39)	0,001
rs1800925	IL13	R	TT	0,18 (0,02-1,45)	0,051	0,17 (0,02-1,49)	0,061	0,01 (0,00-0,73)	0,034
rs3792876	SLC22A4	A	TT/CT	1,57 (0,89-2,76)	0,110	1,87 (0,98-3,55)	0,057	3,75 (1,19-11,83)	0,024
rs6908425	CDKAL1	A	TT/CT	0,67 (0,47-0,97)	0,029	0,58 (0,39-0,89)	0,01	0,41 (0,20-0,85)	0,017
rs12191877	HLA-C	A	TT/CT	5,92 (3,83-9,15)	2,50E-19	-	-	30,54 (10,62-87,85)	0,000
rs13437088	HLA-B/MICA	D	TT/CT	2,17 (1,42-3,34)	3,00E-04	1,93 (1,19-3,13)	0,007	2,52 (1,01-6,31)	0,048

Abreviaturas. CLMN: calponina transmembrana; FBXL: proteína con repeticiones ricas en leucina y caja F; CCL: ligando de quimioquina; C17orf51: marco de lectura abierto 51 en el cromosoma 17; TYK2: tirosina quinasa 2; IL13: interleuquina 13; SLC22A4: familia de transportadores de cationes orgánicos portadores de soluto 22 miembro 4; CDKAL1: ciclina dependiente de quinasa 5; HLA: complejo mayor de histocompatibilidad; MICA: secuencia A del polipéptido del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; *Modelo: A: aditivo; D: dominante; R: recesivo; -: no hay dato.

Tabla 13. Polimorfismos asociados con la edad de inicio de la psoriasis. Resultados del análisis univariante y multivariante (155 pacientes con psoriasis tipo I vs. 36 pacientes con psoriasis tipo II). Se incluyeron en el análisis multivariante los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante. Sólo se muestran los SNP significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	UNIVARIANTE. Tipo I vs. II		MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs1801274	FCGR2A	A	CC/CT	1,96 (1,12-3,45)	0,016	5,26 (1,11-25)	0,037
rs191190	TNFR1	D	CC/CT	0,43 (0,17-1,11)	0,065	0,01 (1,44E-04-0,44)	0,018
rs763361	CD226	D	TT/CT	2,08 (0,99-4,35)	0,056	33,33 (1,11-1000)	0,043
rs12459358	PSORS6	A	TT/CT	2,44 (1,32-4,55)	0,002	11,11 (1,32-100)	0,026
rs10499194	TNFAIP3	D	TT/CT	0,38 (0,17-0,90)	0,02	0,01 (6,77E-05-0,61)	0,030
rs12191877	HLA-C	A	TT/CT	2,33 (1,23-4,35)	0,006	12,50 (1,06-100)	0,045
rs6920220	TNFAIP3	A	AA/AG	0,55 (0,30-1,03)	0,068	0,05 (0,003-0,90)	0,042
rs361525	TNF	C	AG	2,17 (0,62-7,69)	0,087	0,01 (5,48E-05-0,50)	0,024
rs1576	CCHCR1	D	GG/GC	2,56 (1,22-5,26)	0,012	166,67 (2,32-1000)	0,019

Abreviaturas. FCGR2A: fragmento de la fracción constante de la IgG con baja afinidad por el receptor 2a; TNFR1: receptor 1 del factor de necrosis tumoral; CD226: antígeno CD226; PSORS6: región de susceptibilidad de la psoriasis 6; TNFAIP3: proteína de interacción 3 del tumor de necrosis tumoral (TNF) alfa; HLA: complejo mayor de histocompatibilidad; CCHCR1: proteína 1 alfa helicoidal enrollada en espiral; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; D: dominante; R: recesivo.

II.2. DISCUSIÓN

II.2.1. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS

De los resultados obtenidos en este apartado podemos destacar que los genes asociados con psoriasis moderada-grave en placas son importantes durante la respuesta inmune (Tabla 14).

Tabla 14. Descripción de polimorfismos asociados con la psoriasis moderada-grave en nuestro estudio.

SNP	GEN	FUNCIÓN*	ASOCIACIÓN PREVIA CON:	BIBLIO-GRAFÍA
rs2476601	PTPN22	Codifica una proteína intracelular, tirosina fosfatasa, que está involucrada en la ruta de señalización de los receptores de los linfocitos T	Artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn	(Carlton et al. 2005; Barrett et al. 2008; Juneblad et al. 2011)
rs763361	CD226	Codifica una glicoproteína que se expresa en la superficie de la células natural <i>killer</i> o “asesinas naturales”, plaquetas, monocitos y linfocitos T. CD226 media la adhesión celular de las plaquetas y megacariocitos a los vasos endoteliales	Psoriasis y artritis psoriásica	(Qiu et al. 2013)
rs12720356	TYK2	Codifica una proteína quinasa que fosforila subunidades de receptores promoviendo la señalización celular. Está involucrada en las rutas de señalización del interferón tipo I y III	Psoriasis	(Strange et al. 2010)
rs3783543	IL1A	Codifica una citoquina producida por los monocitos y macrófagos y está involucrada en la respuesta inmune e inflamatoria	Artritis psoriásica	(Rahman et al. 2006)
rs12188300	IL12B	Codifica la subunidad p40 de la IL12. La IL12 se expresa por la activación de macrófagos e induce el desarrollo de células T helper de tipo 1	Artritis psoriásica	(Huffmeier et al. 2010)
rs3792876	SLC22A4	Codifica un transportador de cationes orgánicos esencial para la eliminación de pequeños cationes orgánicos endógenos, ciertos fármacos y toxinas ambientales	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn	(de Ridder et al. 2007; Okada et al. 2008)
rs10499194	TNFAIP3	Codifica una proteína con dedos de zinc que inhibe la activación de NF- κ B y media respuestas inmunes e inflamatorias mediadas por citoquinas	Artritis reumatoide	(Plenge et al. 2007)
rs12191877	HLA-C	Codifica una molécula de clase I involucrada en las respuestas inmunes, ya que presenta péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático	Psoriasis y artritis reumatoide	(Feng et al. 2009; Zhang et al. 2014)
rs11986055	IKBK	Codifica una proteína que activa el NF- κ B	Artritis reumatoide#	(Potter et al. 2010)

Abreviaturas. PTPN22: proteína tirosina fosfatasa no receptor 22; CD226: antígeno CD226; NK: natural killer o “asesina natural”; TYK2: tirosina quinasa 2; IL: interleuquina; SLC22A4:

familia de transportadores de cationes orgánicos portadores de soluto 22 miembro 4; TNFAIP3: proteína de interacción 3 del factor de necrosis tumoral alfa; NF- κ B: factor nuclear kappa beta; HLA-C: complejo mayor de histocompatibilidad C; IKBKB: inhibidor de la subunidad beta de NF- κ B; *Información obtenida de la página web del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>); #Respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

El gen *HLA-C* codifica una proteína que presenta antígenos durante la respuesta inmune. El alelo HLA-Cw*0602 se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el rs12191877 (Feng et al. 2009). Varios GWAS previos mostraron una asociación entre este SNP y una mayor predisposición a psoriasis (Nair et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010). Nuestros resultados confirman este hallazgo. Sin embargo, el rs12191877 se asoció con una disminución del riesgo de artritis reumatoide en población china (Zhang et al. 2014).

Además, nuestros resultados mostraron dos haplotipos significativos que contienen el rs12191877 (GTTC y CTTC para el rs1265181, rs12191877, rs10484554 y rs879882, respectivamente). Un GWAS mostró una asociación entre el rs1265181 y psoriasis en población china (Zhang et al. 2009). El rs10484554 también se asoció previamente con psoriasis y artritis psoriásica en población caucásica (Liu et al. 2008). Sin embargo, el rs879882 (*HLA-C*) no se describió previamente en psoriasis, pero sí en artritis psoriásica (Rahman et al. 2011).

En nuestro estudio el alelo T en el rs12188300 (*IL12B*) se asoció con la psoriasis moderada-grave en placas. Se ha descrito que variaciones en el gen *IL12B* incrementan el riesgo de psoriasis y artritis psoriásica (Cargill et al. 2007; Johnston et al. 2013; Oka et al. 2013). Sin embargo, sólo un GWAS mostró una asociación entre este SNP y una mayor susceptibilidad a artritis psoriásica (Huffmeier et al. 2010). Además, dichos

autores replicaron sus resultados (Huffmeier et al. 2010). Por otro lado, la subunidad p40 de la IL12 (codificada por *IL12B*) es una diana terapéutica eficaz en la psoriasis (ustekinumab) (Prieto-Pérez et al. 2013c), lo que indica que la IL12B desempeña un papel relevante en la inmunopatogenia de esta enfermedad.

El *TNFAIP3* codifica una proteína que inhibe la activación de NF- κ B (Li et al. 2009). Nuestros resultados mostraron una asociación entre el rs10499194 en dicho gen y la psoriasis moderada-grave. En un GWAS, este SNP se asoció con artritis reumatoide (Plenge et al. 2007), pero no con psoriasis (Nair et al. 2009). Sin embargo, dichos autores encontraron una asociación entre otro SNP en el gen *TNFAIP3* (rs610604) y psoriasis (Nair et al. 2009). No se replicó este último hallazgo (asociación entre rs610604 y psoriasis) en nuestra población (Tabla 7).

El gen *IKBKB* codifica una proteína que inhibe a la familia NF- κ B. La desregulación de la ruta de señalización del NF- κ B afecta a la proliferación epidérmica, diferenciación y homeostasis de los queratinocitos (Wang et al. 2009; Johansen et al. 2011). Nuestros resultados mostraron una asociación entre el rs11986055 (*IKBKB*) y la susceptibilidad a desarrollar psoriasis (Tabla 7). Este SNP no se ha estudiado previamente en psoriasis, pero sí en artritis reumatoide donde se asoció el alelo C en el rs11986055 con una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF a los 6 meses del tratamiento (Potter et al. 2010).

La TYK2 es una proteína quinasa que pertenece a la familia de las Janus quinasas (JAK). Asimismo, la TYK2 estimula la transcripción de la *IL17* (mediante la fosforilación de las proteínas STAT3). Recientemente se han desarrollado fármacos que inhiben a las JAK (tofacitinib) y la IL17 (ixekizumab y secukinumab). Estos fármacos constituyen una alternativa terapéutica en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

(Prieto-Pérez et al. 2013b). Nuestros resultados muestran una asociación entre el alelo G en el rs12720356 (*TYK2*) y un efecto protector frente a la psoriasis. En un GWAS, el alelo A en este SNP se asoció con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (Strange et al. 2010). Asimismo, Ishizaki y colaboradores (2013) mostraron que ratones modelo de psoriasis (imiquimod) con el gen *TYK2* inactivado (*TYK2*^{-/-} o knockout) a los que se les indujo una respuesta inmune (inyección con IL23) mostraron una menor inflamación y un menor engrosamiento de la dermis en comparación con los ratones *TYK2*^{+/+} (*wild-type*) (Ishizaki et al. 2013). Además, en este estudio los ratones *TYK2*^{-/-} producían menos IL22 e IL17 ante un estímulo del sistema inmune. Esto indica que la *TYK2* parece estar directamente involucrada en las rutas de señalización de estas citoquinas (Ishizaki et al. 2013). La IL23, IL22 e IL17 dan lugar a eritema, hiperplasia de la epidermis, paraqueratosis e infiltración de leucocitos (fenotipo típico de la psoriasis) (Ishizaki et al. 2013). Por tanto, estos autores sugieren que la *TYK2* podría ser una nueva diana terapéutica en la psoriasis, que actuaría principalmente inhibiendo las rutas de señalización de la IL23 e IL22, así como, la activación de los linfocitos Th17 que producen IL17.

El gen *SLC22A4* codifica un transportador de cationes orgánicos (Tabla 14). Nuestros resultados mostraron una asociación entre el alelo T de riesgo en el rs3792876 (*SLC22A4*) y la psoriasis. Otros SNP en *SLC22A4* se han asociado con una mayor susceptibilidad a psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (Tokuhiro et al. 2003; Smyth et al. 2006). No obstante, el rs3792876 se asoció con enfermedad de Crohn en niños, pero no en pacientes con psoriasis (de Ridder et al. 2007), artritis psoriásica o artritis reumatoide (Butt et al. 2005; Ho et al. 2005; Friberg et al. 2006; Takata et al. 2008). Un meta-análisis mostró una asociación significativa

entre psoriasis y el alelo T en el rs3792876 en población japonesa, pero no en población caucásica (Okada et al. 2008).

El gen *PTPN22* codifica una tirosina fosfatasa intracelular involucrada en la regulación de las respuestas inmunes de los linfocitos T y B (Carlton et al. 2005; Hinks et al. 2005). Nosotros encontramos un efecto protector del alelo A en el rs2476601 (*PTPN22*). El alelo minoritario para este SNP se ha asociado con artritis reumatoide (Carlton et al. 2005; Viken et al. 2005), enfermedad de Crohn (Barrett et al. 2008) y artritis psoriásica (Juneblad et al. 2011). Sin embargo, otros estudios no encontraron una asociación entre el rs2476601 y psoriasis en población caucásica (Criswell et al. 2005; Nistor et al. 2005; Huffmeier et al. 2006; Zervou et al. 2010). Un meta-análisis mostró una asociación entre este SNP y artritis psoriásica (Chen y Chang 2012). En nuestro estudio cuando comparamos pacientes con artritis psoriásica con pacientes sin esta enfermedad también encontramos una asociación relevante con el rs2476601 (*PTPN22*) (Tabla 11).

El gen *IL1A* codifica una interleuquina involucrada en los procesos inflamatorios. Nuestros resultados mostraron una asociación entre la psoriasis y el alelo T de riesgo en el rs3783543. Además, el haplotipo TGC para el rs3783543, rs17561 y rs1143634, respectivamente, también se asoció significativamente. Únicamente un estudio mostró una asociación entre artritis psoriásica y una región que incluye el rs3783543 (Rahman et al. 2006). Los polimorfismos en el gen *IL1* se asociaron con la gravedad de la artritis reumatoide (Buchs et al. 2001), aunque dichos resultados no fueron replicados por otros autores para el rs1143634 y rs17561 (Johnsen et al. 2008).

El gen *CD226* codifica una molécula implicada en la adhesión celular y activación de los linfocitos T (Tabla 14). Douroudis y colaboradores mostraron por

primera vez una asociación entre el alelo C en el rs763361 y la gravedad de la psoriasis de inicio tardío en caucásicos (Douroudis et al. 2010). Otros autores encontraron una asociación entre el rs763361 y artritis reumatoide en población europea, china y colombiana (Du et al. 2012), japonesa (Suzuki et al. 2013) e iraní (Hashemi et al. 2013). Sin embargo, en otro estudio realizado en población china no encontraron una asociación entre polimorfismos en *CD226* y una mayor predisposición a artritis reumatoide (Liu et al. 2012). Un meta-análisis indicó que el rs763361 podría estar asociado con un mayor riesgo de padecer varias enfermedades autoinmunes como la psoriasis (Qiu et al. 2013). Nuestros resultados muestran una débil asociación entre el genotipo TT en el rs763361 y un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (Tabla 7).

II.2.2. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17F E IL17A Y LA PSORIASIS

La frecuencia del alelo minoritario para el rs763780, rs2275913 y rs10484879 fue similar a la descrita en la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>; 5,0%, 35,0% y 24,0%, respectivamente; Tabla 4). El rs10484879 (genotipo TT) fue significativo en el análisis univariante (pacientes vs. controles; Tabla 19). Sin embargo, al ajustar el análisis por el rs12191877 se pierde la significación estadística. Previamente, el genotipo CC para este SNP se asoció con enfermedades que se originan como resultado de una desregulación del sistema inmune (enfermedad periodontal y peri-implantitis) (Mathur y Michalowicz 1997; Kadkhodazadeh et al. 2013).

Cuando se analizó la población de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, no se encontró una asociación entre estas enfermedades y el rs10484879 (Tabla Suplementaria S6). Cantanoso y colaboradores (2013) analizaron polimorfismos en los

genes *IL17A* e *IL17R* en pacientes con artritis psoriásica (N=118) vs. controles (N=248) sin encontrar diferencias significativas (Catanoso et al. 2013).

Asimismo, el rs2275913 es un *tag* SNP del gen *IL17A* y se ha asociado con varias enfermedades autoinmunes (Arisawa et al. 2008; Chen et al. 2010; Hayashi et al. 2013; Saraiva et al. 2013; Maalmi et al. 2014; Marquez et al. 2014). Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una asociación entre este SNP y la psoriasis (Tabla 19).

Además, el rs763780 (*IL17F*) no fue un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis en nuestra población (p=0,248). Shibata y colaboradores (2009) estudiaron este SNP en población japonesa sin encontrar tampoco una asociación con psoriasis o dermatitis atópica (Shibata et al. 2009). No obstante, el rs763780 fue descrito por otros autores como factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades del sistema inmunológico (Kawaguchi et al. 2006; Arisawa et al. 2008; Saitoh et al. 2011; Yan et al. 2012; Zhang et al. 2013; Maalmi et al. 2014; Wang et al. 2014; Wróbel et al. 2014).

Por tanto, nuestro estudio confirmó los resultados mostrados por Shibata y colaboradores (2013) para el rs763780 (Shibata et al. 2009). Además, los polimorfismos rs10484879 y rs2275913 en el gen *IL17A* no se habían estudiado previamente en psoriasis. Aunque nuestros resultados no mostraron una asociación entre esos SNP y una mayor predisposición a la psoriasis tras ajustar los resultados por el rs12191877 (*HLA-C*), sería interesante validar los resultados en otra población, sobre todo para el rs10484879 que estaba cerca de la significación estadística.

II.2.3. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA

Con respecto al análisis de polimorfismos entre pacientes con psoriasis pero sin artritis psoriásica (N=145) vs. controles (N=197), hemos encontrado 15 SNP

significativos. 8 de esos 15 SNP fueron significativos cuando se analizó nuestra población completa (en los genes *PTPN22*, *CD226*, *TYK2*, *IL1A*, *IL12B*, *SLC22A4*, *TNFAIP3* y *HLA-C*). El resto de los SNP significativos se localizan en *IL18*, *CLMN*, *CTNNA2*, *RNF114*, *IL12B*, *MAP3K1* y *CCHCR1*. El rs187238 (*IL18*) se asoció con una mayor susceptibilidad a psoriasis y artritis reumatoide, pero no con susceptibilidad a artritis psoriásica (Ji y Lee 2013). El rs1576 (*CCHCR1*) se asoció con psoriasis (Chantarangsu et al. 2011), pero no el rs2769982 (*RNF114*) (Capon et al. 2008). Los resultados de otro GWAS mostraron una asociación entre el rs2282276 (*CLMN*), el rs11126740 (*CTNNA2*) y el rs6887695 (*IL12B*) y psoriasis (Liu et al. 2008). Estos autores también analizaron dichos polimorfismos en pacientes con artritis psoriásica sin encontrar resultados significativos (Liu et al. 2008). El rs96844 (*MAP3K1*) se asoció únicamente con la respuesta a los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide (Bowes et al. 2009).

La prevalencia de la artritis psoriásica entre pacientes con psoriasis varía entre el 6-42% (Gladman 2005). En nuestra población el 24% de los pacientes con psoriasis desarrollaron una artritis psoriásica. Un porcentaje similar se observó en un estudio epidemiológico en población caucásica (29%) (Haroon et al. 2013). Nuestros resultados muestran dos SNP significativos con artritis psoriásica (46 pacientes vs. 197 controles): rs2164807 (*GNLY-ATOH8*) y rs12191877 (*HLA-C*) (Tabla Suplementaria S9). En un GWAS el rs2164807 se asoció con psoriasis y artritis psoriásica (Liu et al. 2008). Finalmente, cuando analizamos sólo la población de pacientes con o sin artritis psoriásica (N=46 vs. N=145, respectivamente), encontramos 12 SNP significativos (en los genes *PNTN22*, *RYS2*, *TNFR1*, *COG6*, *LTA*, *IL20RA*, *HLA-B/MICA*, *QK1*, *CCHCR1*, *PONI*, *CSMD1* y *TTP*) (Tabla 11). Aunque al estratificar la población el tamaño muestral es limitado, dichos genes parecen ser específicos de la subpoblación de

pacientes con artritis psoriásica. El único SNP que coincide cuando analizamos la población completa es el rs2476601 en el gen *PNTN22* (Tabla 7).

II.2.4. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON PSORIASIS TIPO I Y II

El 75% de los pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tienen una psoriasis tipo I (inicio antes de los 40 años) (Hebert et al. 2015). En nuestro caso, el 79,06% de los pacientes desarrollaron este tipo de psoriasis. La psoriasis tipo I se asoció con varios SNP localizados en genes con funciones en la respuesta inmune (Tabla Suplementaria S8). Por ejemplo, el alelo HLA-C*0602 se asoció más con la psoriasis tipo I que con la tipo II como veremos a continuación (Henseler y Christophers 1985).

Cuando comparamos pacientes con psoriasis tipo I vs. controles, nuestros resultados muestran 10 SNP significativos en los genes *CLMN*, *FBXL19*, *CCL4L*, *C17orf51*, *TYK2*, *IL13*, *SLC22A4*, *CDKALI*, *HLA-B/MICA*, incluyendo SNP en el gen *HLA-C*.

El alelo HLA-C*0602 es un factor de riesgo conocido de la psoriasis (Feng et al. 2009) que además se ha asociado con la psoriasis de tipo I (Chang et al. 2005; Bergboer et al. 2012; Lu et al. 2013; Mabuchi et al. 2014) y tipo II (Lysell et al. 2013). En un estudio, el 85,3% de los pacientes con psoriasis tipo I eran portadores del alelo HLA-C*0602 (Henseler y Christophers 1985). Por el contrario, sólo un 14,7% de los pacientes con psoriasis tipo II tenían este alelo (Henseler y Christophers 1985).

Otros autores encontraron una asociación entre el rs10484554 (*HLA-C*) y psoriasis tipo I cuando se compararon pacientes con este tipo de psoriasis vs. tipo II (OR=3,24) (Masouri et al. 2014). El rs10484554 también se asoció con la psoriasis tipo

II (Lysell et al. 2013). Munir y colaboradores (2015) realizaron un GWAS en el que encontraron una asociación entre diferentes SNP en el gen *HLA-C* y la psoriasis tipo I ($p=2,97 \times 10^{-18}$ para el rs1265181, $p=2,58 \times 10^{-15}$ para el rs12191877, $p=1,84 \times 10^{-15}$ para el rs4406273 y $p=1,10 \times 10^{-07}$ para el rs2395029) (Munir et al. 2015). Sin embargo, no encontraron una asociación con la psoriasis tipo II después de aplicar una comparación múltiple (Munir et al. 2015). Nuestros resultados muestran diferencias significativas entre el rs12191877 (*HLA-C*) y la psoriasis tipo I ($p=2,50 \times 10^{-19}$). No obstante, esta asociación no se observó en los pacientes con psoriasis tipo II.

Asimismo, Munir y colaboradores (2015) encontraron una asociación entre el rs1295685 en el gen *IL13* y la psoriasis tipo I ($p=2,47 \times 10^{-03}$) (Munir et al. 2015). Nuestros resultados también indican una asociación entre psoriasis tipo I y este gen pero para el rs1800925 ($p=0,034$). Al igual que nosotros, Munir et al. (2015) tampoco obtuvieron resultados significativos para SNP en el gen *IL13* cuando comparan la psoriasis tipo I vs. tipo II (Munir et al. 2015). Dichos SNP en este gen se asociaron previamente con una mayor predisposición a psoriasis (Chang et al. 2008; Das et al. 2015).

Nuestros resultados muestran por primera vez una asociación entre los siguientes SNP cuando comparamos pacientes con psoriasis tipo I vs. controles, aunque dichos SNP se asociaron previamente con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad: rs10782001 en el gen *FBXL19* (Stuart et al. 2010), rs1975974 en el gen *C17orf51* (Stuart et al. 2010), rs12720356 en el gen *TYK2* (Strange et al. 2010; Prieto-Pérez et al. 2015), rs3792876 en el gen *SLC22A4* (Prieto-Pérez et al. 2015), rs6908425 en el gen *CDKALI* (Li et al. 2009), el rs13437088 en el gen *HLA-B/MICA* (Feng et al. 2009) y el rs2282276 en el gen *CLMN* (Prieto-Pérez et al. 2015). Entre estos SNP cabe destacar el rs12720356 en el gen *TYK2* ya que se asoció con la psoriasis cuando analizamos toda la

población. Además, el rs2282276 en el gen *CLMN* se asoció en nuestro estudio cuando se analizaron sólo los pacientes que no tienen artritis psoriásica vs. controles (Prieto-Pérez et al. 2015). Por otro lado, el rs1634517 (*CCL4L*) no se ha asociado previamente ni con la psoriasis ni con la edad de inicio.

Por otra parte, cuando comparamos pacientes con psoriasis tipo I vs. pacientes con psoriasis tipo II encontramos SNP significativos en los siguientes genes: *FCGR2A*, *TNFR1*, *CD226*, *PSORS6*, *TNFAIP3*, *HLA-C*, *TNF* y *CCHCR1*.

Los polimorfismos en el gen *CCHCR1* (−386, −404, alelo CCHCR1*WW) se asociaron con psoriasis tipo I (Chang et al. 2004; Chang et al. 2005). Nosotros hemos encontrado diferencias significativas para el rs1576 (*CCHCR1*) según la edad de inicio de la psoriasis. Allen y colaboradores (2005) mostraron un aumento en el número de pacientes con psoriasis tipo II portadores de la mutación en el rs1576 (66,0%) vs. controles (54,8%) (Allen et al. 2005). Este SNP también se asoció con una mayor predisposición a psoriasis (Chantarangsu et al. 2011).

Douroudis y colaboradores (2010) analizaron el rs763361 en el gen *CD226* en pacientes con psoriasis tipo I vs. pacientes con psoriasis tipo II sin encontrar diferencias significativas (Douroudis et al. 2010). Sin embargo, nosotros realizamos el mismo análisis encontrando diferencias significativas entre ambos grupos para el rs763361. Además, este SNP se ha asociado con la gravedad de la psoriasis (Douroudis et al. 2010).

El rs12459358 en el gen *PSORS6* se asoció con la psoriasis tipo I (alelo G de riesgo; OR=1,47; p=0,005) (Huffmeier et al. 2009). Sin embargo, nuestros resultados muestran una asociación entre el alelo T y la psoriasis tipo I (OR=11,11; p=0,026).

El rs361525 en el gen *TNF* se asoció con una mayor susceptibilidad a la psoriasis (Cabaleiro et al. 2013) y el alelo A fue más frecuente en los hombres con psoriasis tipo I

($p=2 \times 10^{-07}$) (Reich et al. 1999; Reich et al. 2002). Nosotros encontramos una asociación significativa en el rs361525 cuando comparamos la población de pacientes con psoriasis tipo I vs. tipo II. No obstante, no encontramos diferencias significativas con respecto al género. Otros autores confirmaron nuestros hallazgos en pacientes caucásicos con psoriasis tipo I (Hohler et al. 1997; Nedoszytko et al. 2007) y en población de Mongolia (Long et al. 2004). Un meta-análisis mostró una asociación entre el rs361525 y la psoriasis tipo I (Jia et al. 2013).

Por otro lado, Baran y colaboradores no encontraron diferencias significativas entre el rs1800629 y la psoriasis tipo I o II (Baran et al. 2006). Asimismo, el rs12191877 (*HLA-C*) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (Feng et al. 2009). Munir y colaboradores (2015) compararon pacientes con psoriasis tipo I vs. tipo II obteniendo resultados significativos para 3 SNP en el gen *HLA-C* (rs1265181, rs4406273 y rs12191877). Por tanto, hemos replicado los resultados para el rs12191877 (alelo T de riesgo; $p=0,045$) en nuestro estudio.

El rs191190 (*TNFR1*) (Zenz et al. 2005) y el rs10499194 (*TNFAIP3*) (Prieto-Pérez et al. 2015) se han asociado con una mayor susceptibilidad a psoriasis, pero no con la edad de inicio. Además, el rs1801274 (*FCGR2A*) y el rs6920220 (*TNFAIP3*) no se han estudiado en pacientes en función de la edad de inicio de esta enfermedad.

Los resultados del estudio de asociación en pacientes con psoriasis tipo I y II vuelve a poner de manifiesto la importancia del sistema inmune en el desarrollo de la psoriasis y permite incrementar la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos que pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad, en este caso, en función de la edad de inicio.

III. Polimorfismos asociados con la respuesta a los fármacos biológicos en pacientes con psoriasis modera-grave

Este apartado se divide en tres partes: 1) polimorfismos asociados con la respuesta a anti-TNF; 2) asociación entre polimorfismos y la eficacia de ustekinumab; 3) polimorfismos en los genes *IL17A* e *IL17F* y la respuesta a los fármacos biológicos.

El apartado de la evaluación de la respuesta a los anti-TNF se ha enviado para su publicación a la revista *The Pharmacogenomics Journal* estando actualmente en revisión:

Prieto-Pérez, R., Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

Además, los resultados referentes a los polimorfismos en los genes *IL17A* e *IL17F* se han publicado en la revista *Pharmacogenomics*:

Prieto-Pérez, R., Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. The polymorphism rs763780 in the IL17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis.

III.1. RESULTADOS

III.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

El estudio comprende un total de 144 pacientes (84 hombres y 60 mujeres) con psoriasis moderada-grave tratados con anti-TNF. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 15. La edad media de inicio de la psoriasis fue $28,51 \pm 14,04$ años y la edad media en la que los pacientes recibieron por primera vez un fármaco biológico fue $43,61 \pm 15,02$ años.

Setenta y cuatro pacientes recibieron etanercept (51,39%), 42 adalimumab (29,17%) y 28 infliximab (19,44%). A los 3 meses del tratamiento 106 pacientes alcanzaron un PASI75 (73,61%). Once y 31 pacientes no completaron el seguimiento hasta los 6 y 12 meses, respectivamente, por lo que evaluamos la eficacia a los 6 y 12 meses con 133 y 113 pacientes, respectivamente. De los 133 pacientes evaluados a los 6 meses, 102 alcanzaron un PASI75 (76,69%); y de los 113 pacientes evaluados al año, 92 alcanzaron un PASI75 (81,42%). Los datos de la evaluación de la respuesta terapéutica se perdieron al año del tratamiento por remisión (N=1), falta de seguimiento (N=3), efectos adversos (N=10), falta de eficacia (N=6) y/o deseo del paciente (N=11) (Tabla 15).

No se obtuvieron resultados significativos para las siguientes variables evaluadas en función de la respuesta al tratamiento: edad de inicio de la psoriasis, psoriasis tipo I o II, peso, género, presencia o ausencia de artritis psoriásica y edad de prescripción del primer anti-TNF.

Por otro lado, 19 pacientes fueron tratados con ustekinumab como primera opción terapéutica (15 hombres y 4 mujeres). Las características demográficas y clínicas de los pacientes también se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Características fenotípicas de los pacientes con psoriasis. Los datos se muestran como media \pm desviación estándar o número (%).

PACIENTES NAÏVE TRATADOS CON:	ANTI-TNF (N=144)	USTEKINUMAB (N=19)
Edad de inicio de la psoriasis (años)	28,51 \pm 14,04	28,63 \pm 13,93
Hombres (%)	84 (58,33)	15 (78,95)
Mujeres (%)	60 (41,67)	4 (21,05)
Peso (kg)	75,91 \pm 13,74	79,38 \pm 10,42
Psoriasis tipo I (%)¹	120 (83,33)	15 (78,95)
Psoriasis tipo II (%)²	24 (16,67)	4 (21,05)
Pacientes con artritis psoriásica (%)	35 (24,31)	2 (10,53)
Edad de administración del primer biológico (años)	43,61 \pm 15,02	46,47 \pm 28,63
Etanercept (%)	74 (51,39)	-
Adalimumab (%)	42 (29,17)	-
Infliximab (%)	28 (19,44)	-
PASI basal	22,56 \pm 10,97	22,43 \pm 16,42
Respuesta clínica a los 3 meses del tratamiento		
PASI a los 3 meses	3,93 \pm 4,68	2,71 \pm 3,63
PASI75 (%)	106 (73,61)	17 (89,47)
% de mejoría del PASI	81,83 \pm 19,97	87,19 \pm 15,54
Respuesta clínica a los 6 meses del tratamiento		
Datos perdidos a los 6 meses[#]	11	-
Pacientes con datos de eficacia	133	19
PASI a los 6 meses	3,57 \pm 6,47	1,38 \pm 3,22
PASI75 (%)	102 (76,69)	17 (89,47)
% de mejoría del PASI	84,76 \pm 21,30	87,91 \pm 34,21
Respuesta clínica al año del tratamiento		
Datos perdidos al año[#]	31	-
Pacientes con datos de eficacia	113	19
PASI al año	2,92 \pm 4,65	2,72 \pm 6,09
PASI75 (%)	92 (81,42)	17 (89,47)
% de mejoría del PASI	86,77 \pm 18,85	89,41 \pm 16,86

Abreviaturas. PASI: índice del área y gravedad de la psoriasis; #: datos de la evaluación de la respuesta clínica perdidos por falta de seguimiento, efectos adversos, remisión, falta de eficacia y/o deseo del paciente; ¹: psoriasis de inicio temprano (<40 años); ²: psoriasis de inicio tardío (\geq 40 años).

Etanercept, adalimumab, infliximab y ustekinumab se administró como primera opción terapéutica o siguientes en 77, 67, 36 y 70 pacientes, respectivamente. El PASI basal medio fue $22,90 \pm 13,34$ y el porcentaje medio de mejoría del PASI a los 3 meses de tratamiento fue $82,83\% \pm 21,08$ para los fármacos anti-TNF y $84,66\% \pm 24,48$ para ustekinumab. La edad media de administración del primer fármaco biológico fue $44,95 \pm 13,87$ años.

III.1.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF

Los resultados significativos a los 3 meses del tratamiento (PASI75) del análisis univariante se muestran en la Tabla Suplementaria S9 (22 SNP significativos) y los del análisis multivariante se muestran en la Tabla 16. Los individuos portadores de los genotipos AG/GG para el rs2916205 (*PGLYRP4-24*; OR=3,62; p=0,050), CC para rs9304742 (*ZNF816A*; OR=7,66; p=0,020), AA para rs11126740 (*CTNNA2*; OR=20,56; p=0,003) y AG/GG para rs2546890 (*IL12B*; OR=3,22; p=0,017) son peores respondedores a los anti-TNF. Sin embargo, aquellos individuos con los genotipos CT/CC para rs96844 (*MAP3K1*; OR=0,17; p=0,004) y CT/TT para rs12191877 (*HLA-C*; OR=0,30; p=0,027) tenían una mayor probabilidad de responder al tratamiento (Tabla 16).

Tabla 16. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 a los 3 meses del tratamiento (N=144). Resumen de resultados del análisis univariante y multivariante. SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante (Tabla S9). En esta tabla sólo se muestran los polimorfismos significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Mo- delo	Genotipo de riesgo (%Respondedores/ %No respondedores)	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR* (IC 95%)	P	OR* (IC 95%)	P
rs2916205	PGLYRP4-24	D	AG/GG (20,8/39,5)	2,49 (1,12-5,55)	0,027	3,62 (1,00-13,07)	0,050
rs9304742	ZNF816A	R	CC (9,4/23,7)	2,98 (1,11-8,03)	0,034	7,66 (1,37-42,70)	0,020
rs11126740	CTNNA2	R	AA (4,8/23,7)	6,14 (1,91-19,78)	0,0018	20,56 (2,75-153,69)	0,003
rs2546890	IL12B	A	AG/GG (72,4/84,2)	1,91 (1,098-3,38)	0,024	3,22 (1,23-8,40)	0,017
rs96844	MAP3K1	A	CT/CC (55,7/31,6)	0,41 (0,21-0,83)	0,008	0,17 (0,05-0,56)	0,004
rs12191877	HLA-C	A	CT/TT (70,8/52,6)	0,46 (0,24-0,87)	0,013	0,30 (0,11-0,88)	0,027

Abreviaturas. PGLYRP4-24: proteína 4 de reconocimiento del peptidoglicano, 24; ZNF816A: proteína de dedos de zinc 816; CTNNA2: catenina alfa 2; IL12B: interleuquina 12B; MAP3K1: proteína activadora de mitógenos quinasa quinasa quinasa 1; HLA-C: complejo principal de histocompatibilidad clase I, C; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; D: dominante; R: recesivo; A: aditivo; *: odds ratio de no respuesta al tratamiento.

Todos los resultados significativos del análisis univariante a los 6 meses del tratamiento (PASI75) se muestran en la Tabla Suplementaria S10 (17 SNP significativos) y los del análisis multivariante en la Tabla 17. Los pacientes portadores del genotipo CT/CC para el rs1801274 (*FCGR2A*; OR=13,32; $p=0,015$), CT/TT para el rs6311 (*HTR2A*; OR=5,60; $p=0,038$) y AG/GG para el rs2546890 (*IL12B*; OR=4,11; $p=0,022$) tuvieron una menor probabilidad de ser respondedores al tratamiento. Mientras que los sujetos portadores del genotipo CT/CC para el rs96844 (*MAP3K1*; OR=0,24; $p=0,045$) y aquellos portadores del genotipo CT/TT para el rs6908425 (*CDKALI*; OR=0,14; $p=0,013$) obtuvieron una mejor respuesta terapéutica (Tabla 17).

Tabla 17. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 a los 6 meses del tratamiento (N=133). Resumen de resultados del análisis univariante y multivariante. SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante (Tabla S10). En esta tabla sólo se muestran los polimorfismos significativos en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Mo- delo	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
			Genotipo de riesgo (%Respondedores/ %No respondedores)	OR* (IC 95%)	P	OR* (IC 95%)	P
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	D	CT/CC (73,5/93,5)	5,22 (1,17-23,37)	0,009	13,32 (1,67-106,50)	0,015
rs6311	<i>HTR2A</i>	D	CT/TT (65,7/89,7)	4,53 (1,28-16,06)	0,007	5,60 (1,10-28,63)	0,038
rs2546890	<i>IL12B</i>	A	AG/GG (71,6/90,3)	2,16 (1,14-4,08)	0,014	4,11 (1,23-13,81)	0,022
rs96844	<i>MAP3K1</i>	D	CT/CC (54,9/22,6)	0,24 (0,09-0,61)	0,001	0,24 (0,06-0,97)	0,045
rs6908425	<i>CDKAL1</i>	A	CT/TT (30,4/12,9)	0,35 (0,12-1,00)	0,026	0,14 (0,03-0,66)	0,013

Abreviaturas. FCGR2A: fragmento de la fracción constante de la inmunoglobulina G con baja afinidad por el receptor 2A; HTR2A: receptor de serotonina 2A; IL12B: interleuquina 12B; MAP3K1: proteína activadora de mitógenos quinasa quinasa quinasa 1; CDKAL1: subunidad reguladora CDK5 asociada a la proteína 1; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; D: dominante; R: recesivo; A: aditivo; *: odds ratio de no respuesta al tratamiento.

Además, se analizaron los datos de respuesta terapéutica (PASI75) al año del tratamiento (N=113; la Tabla S11 incluye todos los resultados del análisis univariante y Tabla 18 sólo los del multivariante). Sólo obtuvimos resultados significativos para el rs2546890 en el gen *IL12B*: los pacientes con genotipo AG/GG tuvieron una mayor probabilidad de no responder al tratamiento (Tabla 18). Asimismo, el rs2546890 está en DL con el rs6887695 en el mismo gen (*IL12B*). Este SNP también fue significativo en el análisis univariante para el PASI75 al año del tratamiento ($p=0,014$; Tabla S11). El análisis de haplotipos mostró una asociación entre el haplotipo GC (rs2546890 y

rs6887695, respectivamente) y una peor respuesta a los anti-TNF al año (Tabla Suplementaria S12).

Tabla 18. Polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF para el PASI75 al año del tratamiento (N=113). Resumen de resultados del análisis univariante y multivariante. SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante (Tabla S11).

SNP	Gen	Mo- delo	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
			Genotipo de riesgo (%Respondedores/ %No respondedores)	OR* (IC 95%)	P	OR* (IC 95%)	P
rs2546890	IL12B	A	AG/GG (73,9/90,5)	2,99 (1,34-6,66)	0,005	2,79 (1,02-7,64)	0,046

Abreviaturas. IL12B: interleuquina 12B; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; *: odds ratio de no respuesta al tratamiento.

El rs2916205 se encuentra en DL con el rs821421, rs3006448, rs3006452 y rs3006457 en el gen *PGLYRP* (Tabla S12). El análisis de haplotipos mostró una asociación entre ser peor respondedor a los 3 meses a los anti-TNF (PASI75) y el haplotipo GACCT (rs2916205, rs821421, rs3006448, rs3006452 y rs3006457, respectivamente, en el gen *PGLYRP*; $p=0,028$). Asimismo, el rs12191877 se encuentra en DL con el rs10484554 en el gen *HLA-C* (Tabla S12). El haplotipo TT (*HLA-C*) también se asoció con una peor respuesta a los anti-TNF ($p=0,018$; Tabla S12). Además, el rs2022544 está en DL con el rs2073048 en el gen *C6orf10* (Tabla S12). El haplotipo TA para el rs2073048 y el rs2022544, respectivamente, en el gen *C6orf10* se asoció con una falta de respuesta a los anti-TNF a los 3 meses ($p=0,032$; Tabla S12).

Ninguno de los haplotipos descritos en los párrafos anteriores fueron significativos a los 6 o 12 meses del tratamiento. El rs1800872 se encuentra en DL con el rs1800871 en el gen *IL10*. Ambos SNP fueron significativos en el análisis univariante

a los 6 meses del tratamiento (Tabla S10). Sin embargo, el análisis multivariante y de haplotipos no mostró resultados significativos (genotipo TA; $p=0,083$). No obstante, 2 SNP que se encuentran en DL en el gen *FOXP3* (rs2280883 y rs3761548) fueron significativos en hombres (genotipo TC; $p=0,025$; Tabla S12).

III.1.3. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS Y LA EFICACIA DE USTEKINUMAB

A pesar del limitado tamaño muestral (N=19 pacientes naïve; 17 pacientes respondedores a ustekinumab y 2 no respondedores), los datos fueron analizados sin obtener resultados significativos. Además, se analizaron los 70 pacientes que habían recibido ustekinumab como primera opción terapéutica o siguientes (54 respondedores vs. 16 no respondedores). Sin embargo, tampoco se obtuvieron resultados significativos para ninguno de los SNP analizados.

III.1.4. POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17A E IL17F Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

El porcentaje de pacientes naïve para los fármacos anti-TNF que alcanzaron un PASI75 fue 72,92% a las 12-16 semanas (N=144) y 75,94% a las 24-28 semanas (N=133; 11 pacientes sin datos de respuesta terapéutica por los motivos especificados en la Tabla 15 del apartado anterior). En la semana 12-16, el 74,03%, 64,18% y 72,22% del total de pacientes recibieron etanercept, adalimumab e infliximab, respectivamente, como primera opción terapéutica o siguientes. Además, el 70,15%, 82,26% y 71,43% de

los pacientes que recibieron etanercept, adalimumab e infliximab, respectivamente, fueron respondedores a las 24-28 semanas.

El análisis de los datos no mostró diferencias significativas para ninguno de los 3 SNP cuando estudiamos la población completa de pacientes, independientemente del fármaco que habían recibido. Sin embargo, cuando analizamos cada anti-TNF por separado se encontró una asociación entre el rs763780 y una peor respuesta a adalimumab a las 24-28 semanas del tratamiento (genotipo TC; $p=0,004$) y una mejor respuesta a infliximab a las 12-16 y 24-28 semanas del tratamiento (genotipo TC; $p=0,023$ y $p=0,020$, respectivamente; Tabla 20).

Tabla 20. Resultados de SNP en los genes *IL17F* e *IL17A* asociados a la eficacia de los fármacos anti-TNF y ustekinumab para el rs763780, rs2275913 y rs10484879 a las 12-16 y 24-28 semanas del tratamiento (PASI75).

ETANERCEPT		SEMANA 12-16 (N=77)				SEMANA 24-28 (N=67)			
SNP	Genotipo	Mo- delo	%R 12-16	OR (IC 95%) p	Genotipo	Mo- delo	%R 24-28	OR (IC 95%) p	
rs763780	TT	D	54/71 (76,1)	3,18 (0,59-17,23) p=0,190	TT	D	45/62 (72,6)	3,97 (0,61-25,87) p=0,150	
	TC		3/6 (50,0)		TC		2/5 (40,0)		
rs2275913	GG	D	22/29 (75,9)	1,20 (0,41-3,48) p=0,730	GG	D	18/27 (66,7)	0,76 (0,26-2,19) p=0,610	
	GA/AA		34/47 (72,4)		GA/AA		29/40 (72,5)		
rs10484879	GG/GT	R	55/74 (74,3)	2,89 (0,17-48,59) p=0,470	GG/GT	R	46/65 (70,8)	2,42 (0,14-40,74) p=0,550	
	TT		1/2 (50,0)		TT		1/2 (50,0)		
ADALIMUMAB		SEMANA 12-16 (N=67)				SEMANA 24-28 (N=62)			
SNP	Genotipo	Mo- delo	%R 12-16	OR (95% CI) p	Genotipo	Mo- delo	%R 24-28	OR (IC 95%) p	
rs763780	TT	D	41/61 (67,2)	4,10 (0,69-24,30) p=0,111	TT	D	49/56 (87,5)	14,00 (2,15-91,12) p=0,004*	
	TC		2/6 (33,3)		TC		2/6 (33,3)		
rs2275913	GG	A	22/37 (59,5)	0,63 (0,28-1,42) p=0,250	GG/GA	R	47/56 (83,9)	2,61 (0,41-16,46) p=0,330	
	GA/AA		21/30 (70,0)		AA		4/6 (66,6)		
rs10484879	GG/GT	R	41/65 (63,1)	0,00 (0,00--) p=0,180	GG/GT	R	50/60 (83,3)	5,00 (0,29-86,77) p=0,290	
	TT		2/2 (100,0)		TT		1/2 (50,0)		

INFLIXIMAB		SEMANA 12-16 (N=36)				SEMANA 24-28 (N=35)			
SNP	Genotipo	Mo- delo	%R 12-16	OR (95% CI) p	Genotipo	Mo- delo	%R 24-28	OR (95% CI) p	
rs763780	TT	D	19/29 (65,5)	0,00 (0,00--) p=0,023*	TT	D	18/28 (64,3)	0,00 (0,00--) p=0,020*	
	TC		7/7 (100,0)		TC		7/7 (100,0)		
rs2275913	GG/GA	R	25/34 (73,5)	2,78 (0,16-49,22) p=0,490	GG	D	13/15 (86,7)	4,33 (0,76-24,61) p=0,075	
	AA		1/2 (50,0)		GA/AA		12/20 (60,0)		
rs10484879	GG	D	19/25 (76,0)	1,81 (0,39-8,39) p=0,450	GG	D	18/24 (75,0)	1,71 (0,37-7,97) p=0,490	
	GT		7/11 (63,6)		GT		7/11 (63,6)		
USTEKINUMAB		SEMANA 12-16 (N=70)				SEMANA 24-28 (N=67)			
SNP	Genotipo	Mo- delo	%R 12-16	OR (IC 95%) p	Genotipo	Mo- delo	%R 24-28	OR (95% CI) p	
rs763780	TT	D	53/66 (80,3)	12,23 (1,17-127,36) p=0,022*	TT	D	52/63 (82,5)	14,18 (1,35-149,42) p=0,016*	
	TC		1/4 (25,0)		TC		1/4 (25,0)		
rs2275913	GG	C	26/30 (86,7)	2,98 (0,84-10,63) p=0,077	GG	D	25/28 (89,3)	2,98 (0,74-12,05) p=0,110	
	GA		24/35 (68,6)		GA/AA		28/38 (73,7)		
	AA		4/4 (100,0)						
rs10484879	GG/GT	R	51/67 (76,1)	0,00 (0,00--) p=0,210	GG	A	29/35 (82,9)	1,55 (0,58-4,15) p=0,390	
	TT		3/3 (100,0)		GT/TT		24/32 (75,0)		
ANTI-TNF NAÍVE		SEMANA 12-16 (N=144)				SEMANA 24-28 (N=133)			
SNP	Genotipo	Mo- delo	%R 12-16	OR (IC 95%) p	Genotipo	Mo- del	%R 24-28	OR (95% CI) p	
rs763780	TT	D	94/128 (73,4)	1,26 (0,41-3,88) p=0,690	TT	D	91/118 (77,1)	1,69 (0,53-5,36) p=0,390	
	TC		11/16 (68,8)		TC		10/15 (66,7)		
rs2275913	GG/GA	R	99/135 (73,3)	1,65 (0,38-7,26) p=0,520	GG/GA	R	96/125 (76,8)	1,99 (0,45-8,82) p=0,380	
	AA		5/8 (62,5)		AA		5/8 (62,5)		
rs10484879	GG	A	62/84 (73,8)	1,14 (0,58-2,25) p=0,700	GG	D	62/80 (77,5)	1,24 (0,60-2,56) p=0,570	
	GT/TT		42/59 (71,2)		GT/TT		39/53 (73,6)		

Abreviaturas. %R 12-16: porcentaje de respondedores a las 12-16 semanas del tratamiento; %R 24-28: porcentaje de respondedores a las 24-28 semanas del tratamiento; D: dominante; R: recesivo; A: aditivo; OR: odds ratio de no respuesta al tratamiento en los individuos portadores de la mutación; IC: intervalo de confianza; TNF: factor de necrosis tumoral; -: no hay dato; *p≤0.05.

El 77,14% y 79,10% de los pacientes que recibieron ustekinumab en algún momento durante su tratamiento (como primera opción terapéutica o siguientes) alcanzaron un PASI75 a las 12-16 (N=70) y 24-28 semanas (N=67; 3 datos perdidos), respectivamente. El análisis mostró una asociación entre el genotipo TC para el rs763780 y una peor respuesta a ustekinumab a los 3 y 6 meses del tratamiento (p=0,022 y p=0,016, respectivamente; Tabla 20).

También se evaluó la posible influencia del orden de administración de los fármacos (como primera opción terapéutica o siguientes) sin encontrar interacciones o efectos de confusión significativos.

III.2. DISCUSIÓN

III.2.1. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF

En nuestro estudio hemos descrito por primera vez diferentes SNP que pueden predecir la respuesta al tratamiento a los anti-TNF en la psoriasis moderada-grave en placas como se describe a continuación.

Los polimorfismos en los genes *PGLYRP4-24* (rs2916205), *ZNF816A* (rs9304742) y *CTNNA2* (rs11126740) se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (Sun et al. 2006; Liu et al. 2008; Sun et al. 2010; Tang et al. 2014). Sin embargo, la asociación entre esos SNP y la respuesta al tratamiento no se ha estudiado hasta el momento. Nuestros resultados mostraron una asociación entre la respuesta terapéutica a los 3 meses (PASI75) y los siguientes polimorfismos: los portadores del alelo G en el rs2916205 (*PGLYRP4*), C en el rs9304742 (*ZNF816A*) y A

en rs11126740 (*CTNNA2*) fueron 3,62, 7,66 y 20,56 veces peor respondedores a los anti-TNF, respectivamente. Mientras que los portadores del alelo T en el rs12191877 (*HLA-C*) tuvieron 3,33 veces más probabilidades de responder al tratamiento (Tabla 16).

PGLYRP4 codifica una proteína que forma parte del sistema inmune innato y reconoce el peptidoglucano y el lipopolisacárido bacteriano (Zulfiqar et al. 2013). Esta proteína se localiza en el locus PSORS4 que se encuentra dentro del complejo de diferenciación epidérmica y se expresa en las células epiteliales de la piel (Sun et al. 2006; Kainu et al. 2009; Zulfiqar et al. 2013). Se han estudiado varios polimorfismos en *PGLYRP4* que parecen incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn (Zulfiqar et al. 2013), cuya etiopatogenia está relacionada con la psoriasis (Prieto-Pérez et al. 2013a). Además, Sun y colaboradores (2006) no encontraron una asociación entre el gen *PGLYRP4* y la psoriasis moderada-grave en un estudio de casos y controles (Sun et al. 2006). En nuestra reciente publicación confirmamos este hallazgo (Prieto-Pérez et al. 2015). Además, cuando estudiamos SNP en el gen *PGLYRP4* encontramos una asociación con la respuesta a los fármacos anti-TNF. Además, nuestros resultados muestran una asociación entre el haplotipo GACCT en este gen (rs2916205, rs821421, rs3006448, rs3006452 y rs3006457, respectivamente) y la respuesta terapéutica a los fármacos anti-TNF a los 3 meses del tratamiento (PASI75).

El gen *ZNF816A* codifica una proteína con dominios de dedos de cinc. Estos dominios reconocen específicamente otras proteínas y desempeñan múltiples funciones reguladoras (Sun et al. 2010). Nosotros hemos descrito por primera vez una asociación entre SNP en el gen *ZNF816A* y la respuesta a los fármacos anti-TNF (Tabla 16).

El rs11126740 fue el SNP más significativo en nuestro análisis (PASI75 a los 3 meses). Este SNP se localiza en el gen *CTNNA2* que codifica una α -catenina involucrada en la adhesión celular. Una sobreexpresión de cateninas en las capas basales de la epidermis puede dar lugar a una diferenciación anormal de los queratinocitos de la piel, característica típica de la psoriasis (El-Wahed Gaber et al. 2015). Un estudio comparativo de expresión génica de β -cateninas (proteínas que interaccionan con las α -cateninas durante la adhesión celular) en biopsias de piel con psoriasis y controles mostró que existe una desregulación de estas proteínas en piel psoriásica (El-Wahed Gaber et al. 2015). Por tanto, estas proteínas parecen desempeñar un papel relevante en el mantenimiento de la arquitectura normal de los tejidos.

Como se ha comentado en apartados anteriores, el alelo más asociado con la psoriasis es el HLA-C*0602. El rs12191877 (*HLA-C*) también se asoció con esta enfermedad y está en estrecho DL con HLA-C*0602 (Feng et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010). Los polimorfismos en este alelo y en el gen llamado envoltura queratinizada tardía (*LCE*) se asociaron con una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF a las 24 semanas del tratamiento (PASI75; N=116) (Batalla et al. 2015). De acuerdo con estos autores, hemos encontrado una asociación entre el rs12191877 (alelo T) y una mejor respuesta a los anti-TNF a los 3 meses del tratamiento (Tabla 16). Además, el alelo HLA-C*0602 se asoció con una respuesta más rápida y positiva a ustekinumab (Talamonti et al. 2013). Nuestros resultados indican una asociación entre el haplotipo TT para el rs12191877 y rs10484554, respectivamente, en el gen *HLA-C* y la respuesta a los 3 meses del tratamiento (PASI75). En otro estudio, el alelo HLA-C*0602 se asoció con una peor respuesta a los fármacos anti-TNF (Gallo et al. 2013). Por tanto, el gen *HLA-C* parece tener un papel relevante tanto en la predisposición a la enfermedad como en la respuesta a los fármacos biológicos. No obstante, Ryan y colaboradores (2014)

compararon las frecuencias genotípicas en el gen *HLA-C* entre respondedores y no respondedores sin encontrar diferencias significativas (Ryan et al. 2014).

Los resultados de eficacia obtenidos en los polimorfismos de la *IL12B* (rs2546890) y *MAP3K1* (rs96844) se replicaron a los 3 y a los 6 meses del tratamiento con anti-TNF. Además, el SNP en el gen *IL12B* también se replicó al año del tratamiento. Luego, estos SNP podrían ser predictores de la respuesta al tratamiento con anti-TNF tanto a corto como a largo plazo en la psoriasis (Tablas 12, 13 y 14).

La IL12 es una citoquina proinflamatoria involucrada en la ruta de señalización de los linfocitos Th1. Esta citoquina ha sido muy estudiada y asociada con la psoriasis (Cargill et al. 2007; Lee y Song 2013; Zhu et al. 2013). Además, el rs2546890 en el gen *IL12B* se asoció previamente con la psoriasis (Ellinghaus et al. 2010). Nuestro grupo evaluó la influencia de los polimorfismos en el gen *IL12B* (rs6887695 y rs3212227) en la respuesta a los fármacos anti-TNF sin encontrar diferencias significativas (Gallo et al. 2013). Sin embargo, los resultados de nuestro estudio indican que los portadores del alelo G en el rs2546890 (*IL12B*) tienen 3,22, 4,11 y 2,79 veces más probabilidades de ser no respondedores al tratamiento a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, en comparación con el genotipo AA (Tablas 12, 13 y 14). Asimismo, encontramos una asociación entre el haplotipo GC (rs2546890 y rs6887695, respectivamente) y la respuesta al año del tratamiento (Tabla S12).

En la Introducción se comentó que la psoriasis comparte mecanismos etiopatogénicos con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn (Prieto-Pérez et al. 2013a). Por este motivo, propusimos estudiar polimorfismos que se asociaron con la respuesta a los anti-TNF en estas enfermedades en pacientes con psoriasis (Prieto-Pérez et al. 2013a). Entre los SNP seleccionados (ver

Tabla 6), se encontró una asociación entre los individuos portadores del alelo C en el rs96844 (*MAP3K1*) y una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF a los 3 y 6 meses del tratamiento (5,88 y 4,17 veces, respectivamente) (Tablas 16 y 17). Bowes y colaboradores (2009) encontraron una asociación entre el alelo minoritario G del rs96844 (*MAP3K1*) y una buena respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide (N=428) (Bowes et al. 2009). Sin embargo, estos autores no validaron sus resultados en una cohorte independiente (Bowes et al. 2009).

Otros genes asociados con la respuesta a los fármacos anti-TNF son: el haplotipo TA para el rs2073048 y el rs2022544, respectivamente, en el gen *C6orf10* (PASI75 a los 3 meses) y el haplotipo TC para el rs2280883 y el rs3761548, respectivamente, en el gen *FOXP3* (PASI75 a los 6 meses en hombres). SNP en *C6orf10* y *FOXP3* se han asociado previamente con la psoriasis, pero no con la respuesta a los fármacos anti-TNF (Elder 2009; Feng et al. 2009; Gao et al. 2010; Shen et al. 2010). Los linfocitos T expresan *FOXP3*, que se ha asociado con varias enfermedades autoinmunes (Gao et al. 2010). Aunque la función de la proteína C6orf10 es desconocida, se ha descrito como un efector potencial corriente abajo del TNF- α (Feng et al. 2009).

Además, obtuvimos resultados significativos para el rs1801274 en el gen *FCGR2A* a los 6 meses del tratamiento. Estudios previos mostraron una asociación entre esta proteína y la respuesta a los anti-TNF en artritis reumatoide (Cañete et al. 2009; Nishio et al. 2009) (ver Tabla 6). El gen *FCGR2A* codifica un receptor Fc- γ que se localiza en la superficie celular de los macrófagos y neutrófilos, siendo una proteína importante durante la respuesta inmune. En nuestro estudio los portadores del alelo C (no mutado) para el rs1801274 en dicho gen tienen 13,32 veces más probabilidades de ser no respondedores a los anti-TNF. Nuestros resultados concuerdan con los mostrados por Ramírez et al. (2012) que mostraron una asociación entre el alelo T (rs1801274) y

una mejor respuesta a los anti-TNF en pacientes con artritis psoriásica (Ramírez et al. 2012). En contraposición a nuestros resultados, Dávila-Fajardo et al. (2015) encontraron una asociación entre el alelo C y una mejor respuesta a adalimumab en pacientes con artritis reumatoide a las 14 semanas del tratamiento (Dávila-Fajardo et al. 2015). Juliá y colaboradores (2013) analizaron el rs1801274 (*FCGR2A*) pero no obtuvieron resultados significativos para el PASI75 a las 12 semanas del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis (Julià et al. 2013).

Otros SNP asociados con la respuesta a los anti-TNF a los 6 meses del tratamiento son el rs6311 (*HTR2A*) y el rs6908425 (*CDKALI*). El rs6311 (alelo A) en el gen *HTR2A* (codifica un receptor de serotonina) se asoció con psoriasis de inicio tardío en población Tailandesa (Ronpirin et al. 2010). La psoriasis se caracteriza por una elevada producción de citoquinas. La producción de citoquinas podría ser inhibida en presencia del compuesto 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (antagonista del receptor selectivo de serotonina) (Snir et al. 2013). Snir et al. (2013) mostró que esta inhibición podría ser más pronunciada en aquellos individuos portadores del alelo T y C para el rs6314 y rs1328674, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoide (Snir et al. 2013). Asimismo, nosotros encontramos que los portadores del alelo T en el rs6314 tenían 5,60 veces más probabilidades de ser no respondedores en nuestra población. Además, parece existir una interacción génica entre *HTR2A* y HLA-DRB1, alelo asociado con la artritis reumatoide (Seddighzadeh et al. 2010). Estos resultados nos indican que el gen *HTR2A* tiene una relación con el sistema inmune y que podría estar involucrado en el desarrollo de la psoriasis.

El polimorfismo rs6908425 (*CDKALI*) se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis (Li et al. 2009). Nuestros resultados indicaron que los portadores del alelo T en este SNP en el gen *CDKALI*, de función desconocida, tienen

7,14 veces más probabilidades de responder a los anti-TNF. Sin embargo, ningún estudio hasta el momento ha asociado este SNP con la respuesta al tratamiento.

III.2.2. ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS Y LA EFICACIA DE USTEKINUMAB

Nuestros resultados no mostraron una asociación entre la respuesta a ustekinumab y los polimorfismos estudiados. Sin embargo, como se indicó en la Introducción (Tabla 3) otros autores encontraron una asociación entre el alelo HLA-C*0602 y una buena respuesta a ustekinumab (Talamonti et al. 2013; Chiu et al. 2014). Un mayor tamaño muestral sería necesario para corroborar estos resultados en nuestra población.

III.2.3. POLIMORFISMOS EN LOS GENES IL17A E IL17F Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Este apartado comprende un estudio realizado *a posteriori* debido a la falta de estudios farmacogenéticos en las nuevas dianas terapéuticas desarrolladas para el tratamiento de la psoriasis en el momento de la selección inicial de SNP: anti-IL17 (ixekizumab y secukinumab) y anti-receptor de la IL17 (brodalumab).

La respuesta a los fármacos anti-TNF se ha asociado con una supresión de la ruta de señalización de los linfocitos Th17, que liberan la citoquina IL17 (Chiricozzi et al. 2014). El rs2275913 en el gen *IL17A* se asoció con la respuesta a los anti-TNF en

pacientes caucásicos con enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) (Bank et al. 2014). Como ya hemos visto, la enfermedad de Crohn y la psoriasis comparten una etiología común. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una asociación entre el rs2275913 (*IL17A*) y la respuesta a los anti-TNF en pacientes con psoriasis (Tabla 20). Por el contrario, se obtuvieron resultados significativos para el rs763780 (*IL17F*) y la respuesta a adalimumab e infliximab, pero no para etanercept (Tabla 20). Vasilopoulos y colaboradores (2012) describieron que esta diferencia puede deberse al diferente mecanismo de acción de estos fármacos biológicos, ya que el etanercept es más efectivo contra el TNF- α soluble, mientras que el infliximab y adalimumab se unen al TNF- α transmembrana (Vasilopoulos et al. 2012).

Los resultados para adalimumab mostraron que los pacientes portadores del alelo C tenían 14 veces más probabilidades de no responder al tratamiento a las 24-28 semanas (Tabla 20). Por el contrario, los pacientes tratados con infliximab portadores del alelo C fueron mejores respondedores a las 12-16 y 24-28 semanas. Estos resultados fueron replicados en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF a los 3 meses del tratamiento (Bogunia-Kubik et al. 2014). No obstante, hay que tener en cuenta que estas diferencias podrían deberse al limitado tamaño muestral al analizar cada fármaco por separado.

Además, nuestros resultados mostraron diferencias significativas cuando se analizó la posible asociación entre el rs763780 y la respuesta terapéutica a ustekinumab a las 12-16 y 24-28 semanas (PASI75; Tabla 20). Los pacientes portadores del alelo C tenían 12 o 14 veces más probabilidades de ser no respondedores al tratamiento a las 12-16 y 24-28 semanas, respectivamente (Tabla 20).

En este apartado, sugerimos estudiar el rs763780 en el gen *IL17F* en otras poblaciones, ya que nuestros resultados parecen indicar que podría ser un posible predictor de la respuesta terapéutica a ustekinumab, adalimumab e infliximab en pacientes con psoriasis moderada-grave. Además, las consecuencias funcionales de este SNP se estudiaron *in vitro* (Kawaguchi et al. 2006) y el alelo C (mutado) se asoció con una menor expresión y actividad de la citoquina IL17F. Esta mutación podría influenciar la interacción de IL17F con su receptor, debido a que esta citoquina mutada no activa la ruta de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la producción de citoquinas y quimioquinas (Kawaguchi et al. 2006). En nuestro caso, los individuos portadores del alelo C en el rs763780 fueron peores respondedores a adalimumab y ustekinumab. Por tanto, esta mutación podría desempeñar un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria, ya que IL17F induce la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF (Kawaguchi et al. 2006). Además, los fármacos anti-TNF afectan a la ruta de señalización de la IL17 (Gisondi et al. 2014) y mutaciones en IL17F podrían causar una falta de interacción entre el TNF y su receptor (Kawaguchi et al. 2006).

IV. Reacciones psoriasiformes paradójicas tras el tratamiento con fármacos biológicos asociadas con polimorfismos genéticos en pacientes con psoriasis moderada-grave

Los principales resultados de este apartado se han publicado en la revista *The Pharmacogenomics Journal*:

Cabaleiro, T.* Prieto-Pérez, R.*, Navarro, R., Solano, G., Román, M., Ochoa, D., Abad-Santos, F., Daudén, E. Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. Accepted in Pharmacogenomics J. *TC y RPP han contribuido por igual en este manuscrito.

IV.1. RESULTADOS

IV.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Los datos descriptivos de este estudio se muestran en las Tablas 21 y 22 que se indican a continuación. Se incluyeron 161 pacientes con psoriasis moderada-grave en placas (92 hombres y 69 mujeres; Tabla 21). 25 de los 161 pacientes desarrollaron una reacción psoriasiforme paradójica (11 hombres y 14 mujeres). De estos 25 pacientes, 22 (88%) desarrollaron psoriasis *guttata* (forma clínica que los pacientes no habían presentado con anterioridad) y 3 (12%) desarrollaron psoriasis eritrodérmica (Tabla 22). La causa del desarrollo de estas reacciones psoriasiformes fue la administración de fármacos anti-TNF.

De los 84 pacientes tratados con etanercept, 51 con adalimumab y 26 con infliximab, el 21,4%, 9,8% y 7,7%, respectivamente, desarrollaron una reacción

psoriasiforme (Tabla 22). Cabe mencionar que ninguno de los 19 pacientes naïve tratados con ustekinumab desarrolló una reacción psoriasiforme.

Tabla 21. Datos descriptivos de la población para el estudio de la asociación con reacciones psoriasiformes. Datos mostrados como media \pm desviación estándar.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	PACIENTES SIN REACCIONES PSORIASIFORMES	PACIENTES CON REACCIONES PSORIASIFORMES
Tamaño muestral total	161	92 (57,1%)	69 (42,9%)	136	25
Edad (años)	49,35 \pm 15,4	48,88 \pm 14,16	49,97 \pm 16,99	49,74 \pm 14,87	47,20 \pm 18,17
Peso (kg)	75,84 \pm 14,03	80,95 \pm 11,80	69,03 \pm 13,95	76,80 \pm 14,47	70,61 \pm 10,10
Psoriasis tipo I	131 (81,4%)	77 (83,70%)	54 (78,30%)	109 (80,1%)	22 (88,0%)
Psoriasis tipo II	30 (38,6%)	15 (16,30%)	15 (21,70%)	27 (19,9%)	3 (12%)
Inicio de la psoriasis (años)	28,70 \pm 14,33	29,05 \pm 12,94	28,22 \pm 16,09	29,15 \pm 14,28	26,24 \pm 14,69
Duración de la psoriasis (meses)	20,65 \pm 11,06	19,83 \pm 10,01	21,75 \pm 12,32	20,60 \pm 10,45	20,96 \pm 14,17
PASI basal	21,22 \pm 11,06	22,32 \pm 11,78	19,76 \pm 9,93	20,71 \pm 10,73	23,99 \pm 12,59
PASI75 a los 3 meses	114 (70,8%)	67 (72,8%)	47 (68,1%)	97 (71,3%)	17 (68,0%)

Abreviaturas. PASI: índice del área y la gravedad de la psoriasis. Las variables mostradas en esta tabla se incluyeron en el análisis estadístico de los datos sin obtener diferencias significativas. Tabla adaptada de Cabaleiro et al. 2015.

Tabla 22. Datos descriptivos de los 25 pacientes que desarrollaron una reacción psoriasiforme. Datos mostrados como media \pm desviación estándar.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Tamaño muestral total	25/161 (15,5%)	11/92 (12,0%)	14/69 (20,3%)
Reacción <i>guttata</i>	22 (88,0%)	9 (81,8%)	13 (92,9%)
Reacción eritrodérmica	3 (12,0%)	2 (18,2%)	1 (7,1%)
Etanercept	18/84 (21,4%)	8/42 (19,1%)	10/42 (23,8%)
Adalimumab	5/51 (9,8%)	2/29 (6,9%)	3/22 (13,6%)
Infliximab	2/26 (7,7%)	1/21 (4,8%)	1/5 (20,0%)
Tiempo de desarrollo de la reacción* (meses)	9,20 \pm 13,52	8,91 \pm 17,40	9,43 \pm 10,23
Adalimumab *	7,00 \pm 3,54	6,50 \pm 2,12	7,33 \pm 4,73
Etanercept*	10,58 \pm 15,69	10,44 \pm 20,49	10,70 \pm 11,76
Infliximab*	2,25 \pm 1,06	1,5	3,00
PASI75 at 3 months	17 (68,0%)	9 (81,8%)	8 (57,1%)

Abreviaturas. PASI: índice del área y la gravedad de la psoriasis; *Tiempo que pasa desde que se administra el fármaco hasta que aparece la reacción psoriasiforme. Las variables mostradas en esta tabla se incluyeron en el análisis estadístico de los datos sin obtener diferencias significativas. Tabla adaptada de Cabaleiro et al. 2015.

IV.1.2. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LAS REACCIONES PSORIASIFORMES

El análisis univariante mostró 31 SNP significativos (ver Tabla Suplementaria S13). De esos SNP sólo 5 fueron significativos tras el análisis multivariante: rs11209026 (*IL23R*), rs10782001 (*FBXL19*), rs3087243 (*CTLA4*), rs651630 (*SLC12A8*) y rs1800453 (*TAPI*; Tabla 23). Se evaluó el efecto del sexo sin encontrar resultados significativos. Cabe mencionar que los SNP analizados en el gen *IL17A* e *IL17F* no fueron significativos en relación con el desarrollo de reacciones psoriasiformes.

Tabla 23. Polimorfismos asociados con reacciones psoriasiformes (136 pacientes sin reacciones psoriasiformes vs. 25 pacientes con estas reacciones). Resultados significativos del análisis univariante y multivariante SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo (%sin reacción/%con reacción)*	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
rs11209026	IL23R	D	AG (2,9/20,0)	8,25 (2,04-33,33)	0,004	11011,59 (17,36-6,98E06)	0,005
rs10782001	FBXL19	R	GG (12,6/28,0)	2,70 (0,98-7,41)	0,065	32,85 (1,46 - 738,37)	0,028
rs3087243	CTLA4	D	AG/GG (80,9/56,0)	0,30 (0,12-0,74)	0,010	0,001 (0,00 - 0,24)	0,012
rs651630	SLC12A8	R	TT (23,7/8,0)	0,28 (0,06-1,25)	0,054	0,00 (0,00 - 0,06)	0,011
rs1800453	TAP1	A	AG/GG (26,5/12,0)	0,39 (0,12-1,24)	0,064	0,009 (0,00 - 0,45)	0,018

Abreviaturas. *porcentaje de pacientes con o sin reacción psoriasiforme paradójica tras el tratamiento con anti-TNF; IL23R: receptor de la interleuquina 23; FBXL: proteína con repeticiones ricas en leucina y caja F; CTLA4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; SLC12A8: familia de transportadores de cationes orgánicos portadores de soluto 12 miembro 8; TAP1: transportador 1, ATPasas del tipo ABC; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante. Tabla adaptada de Cabaleiro et al. 2015.

IV.2. DISCUSIÓN

IV.2.1. POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON LAS REACCIONES PSORIASIFORMES

El desarrollo de reacciones psoriasiformes *de novo* en pacientes tratados con anti-TNF se estudió ampliamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Cohen et al. 2007; Harrison et al. 2009; López-Robles et al. 2012; Nguyen et al. 2013; Afzali et al. 2014). Sin embargo, los cambios en la morfología (como la psoriasis *guttata* o eritrodérmica) o un

empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento se han descrito raramente en psoriasis en placas (Goiriz et al. 2007; Collamer et al. 2008). Según estudios previos, la psoriasis *guttata* o en gotas es la reacción psoriasiforme más frecuente (53-78%) (Collamer et al. 2008; Collamer y Battafarano 2010). Nuestros datos concuerdan con estos estudios, ya que el 88% de los pacientes que desarrollaron una reacción psoriasiforme tenían psoriasis *guttata*.

Se ha descrito que el 1,56% y el 2,7-4,8% de pacientes con artritis reumatoide y con enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente, desarrollaron reacciones psoriasiformes a consecuencia del tratamiento con anti-TNF (López-Robles et al. 2012; Afzali et al. 2014; Tillack et al. 2014). En nuestro estudio un mayor porcentaje de pacientes (15,5%) desarrollaron reacciones psoriasiformes.

Nuestros resultados indican que el 7,7%, 9,8% y 21,4% de los pacientes tratados con infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente, desarrollaron una reacción psoriasiforme. Sin embargo, según Ko y colaboradores (2009) el 55,1%, 17,3% y 27,6% de los pacientes con varias enfermedades inflamatorias tratados con infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente, desarrollaron una reacción cutánea (Ko et al. 2009).

El intervalo de tiempo desde la administración del fármaco hasta el desarrollo de la reacción psoriasiforme es variable. La mayoría de los estudios indican que se produce entre los 2-10 meses (Wollina et al. 2008; Ko et al. 2009; Shale y Ghosh 2009; Barthel et al. 2014; Wlodarczyk et al. 2014). Esta observación concuerda con nuestros resultados ($9,20 \pm 13,52$ meses), aunque otros autores indican que el desarrollo de la lesión de la piel se produce tras 32 meses del tratamiento (Nguyen et al. 2013; Afzali et al. 2014).

La causa exacta por la que se produce el desarrollo de este tipo de reacciones adversas a consecuencia del tratamiento con anti-TNF es desconocida. Sfrikakis y colaboradores (2005) sugirieron que podría estar relacionado con una alteración del sistema inmune al inhibir el TNF- α en individuos que tienen una predisposición para ello (Sfrikakis et al. 2005). Existen evidencias de que las reacciones psoriasiformes se caracterizan por un aumento de la expresión del IFN- γ como consecuencia de la inhibición del TNF- α (Taylor et al. 2000; Eriksen et al. 2005; Nestle et al. 2005; Shale y Ghosh 2009). Además, la IL23 parece desempeñar un papel en el desarrollo de las reacciones psoriasiformes (Mrowietz et al. 2011; Sherlock et al. 2013). Los polimorfismos genéticos en genes que median y regulan la producción de citoquinas podrían estar asociados con el desarrollo de estas lesiones después del tratamiento con anti-TNF (Grinblat y Scheinberg 2008; Collamer y Battafarano 2010).

Nuestros resultados muestran 5 SNP asociados con el desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas a consecuencia del tratamiento con anti-TNF en los genes *IL23R*, *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* y *TAP1* (Tabla 21).

El único gen que se asoció previamente con el desarrollo de estas lesiones es *IL23R* en pacientes con enfermedad de Crohn (Sherlock et al. 2013). Nuestros resultados mostraron una asociación entre el genotipo AG en el rs11209026 (*IL23R*) y una mayor probabilidad de desarrollar reacciones paradójicas psoriasiformes. Esta asociación entre el rs11209026 y el desarrollo de estas lesiones fue descrita previamente por Tillack y colaboradores (2014) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Tillack et al. 2014).

Además, el genotipo GG en el rs10782001 (*FBXL19*) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar reacciones psoriasiformes. Este gen, como hemos visto

anteriormente, codifica una proteína con repeticiones ricas en leucina y caja F que regula la respuesta inmune y la actividad mediada por la IL33 (Zhao et al. 2012). Además, el gen *FBXL19* puede activar NF- κ B (Stuart et al. 2010). Este SNP se describió previamente en artritis psoriásica y psoriasis (Stuart et al. 2010).

En nuestro estudio, la presencia del alelo G en el rs3087243 (*CTLA4*) protege frente al desarrollo de reacciones psoriasiformes. El gen *CTLA4* codifica una proteína que se expresa después de la activación de los linfocitos T y regula a estas células durante la respuesta inmune (Chambers y Allison 1999; Read et al. 2006). Se ha descrito que cuando se bloquea la ruta de señalización de CTLA4 se suprime la inmunidad antitumoral, el rechazo a trasplantes y la respuesta autoinmune en ratones (Sakaguchi et al. 2001). Este SNP se asoció previamente con enfermedad inflamatoria intestinal (Repnik y Potocnik 2010). Además, el abatacept es un fármaco biológico que inhibe la coestimulación de los linfocitos T y consiste en una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina fusionada con el dominio extracelular de CTLA4 (Ursini et al. 2013). Este fármaco está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en caso de falta de respuesta a anti-TNF.

Asimismo, nuestros resultados mostraron una asociación entre el genotipo TT para el rs651630 (*SLC12A8*) y un efecto protector frente al desarrollo de reacciones psoriasiformes. Este gen parece desempeñar un papel en la regulación de la proliferación de los queratinocitos de la piel. Por tanto, alteraciones en este gen pueden dar lugar al desarrollo de estas reacciones (Hewett et al. 2002). Hewett y colaboradores (2002) encontraron una asociación entre *SLC12A8* y una mayor susceptibilidad a psoriasis (Hewett et al. 2002).

Finalmente, el rs1800453 (alelo G) en el gen *TAP1* también tenía un efecto protector frente al desarrollo de reacciones cutáneas. El gen *TAP1* desempeña un papel en la respuesta inmune durante la presentación de péptidos por el complejo principal de histocompatibilidad. Además, variantes en este gen se han asociado con la psoriasis (Vasku et al. 2013).

DISCUSIÓN GLOBAL

DISCUSIÓN GLOBAL

En el primer apartado de esta tesis (objetivo I) justificamos la selección de polimorfismos en base a otras enfermedades relacionadas. En la Tabla 5 mostramos algunos ejemplos de SNP en genes que codifican para citoquinas y que se han asociado con una mayor predisposición tanto en psoriasis como en artritis psoriásica, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Como ejemplo podemos citar el rs11209026 en el gen *IL23R*, el rs1800629 en el gen *TNF*, el rs6887695 y el rs3212227 en el gen *IL12B*, así como, el rs6822844 en el gen *IL21*.

Con respecto al estudio de polimorfismos asociados con la psoriasis (objetivo II) describimos por primera vez el efecto protector del alelo A en el rs2476601 (*PTPN22*), el alelo T de riesgo en el rs3783543 (*IL1A*) y en el rs12188300 (*IL12B*), el genotipo CT de riesgo en el rs10499194 (*TNFAIP3*) y el efecto protector del genotipo AC en el rs11986055 (*IKBKB*) en la psoriasis. Asimismo, nuestros resultados mostraron una débil asociación entre esta enfermedad y el genotipo TT para el rs763361 (*CD226*). Además, replicamos estudios previos para el rs12720356 (*TYK2*) y confirmamos los resultados obtenidos por otros autores con respecto al alelo T de riesgo en el rs12191877 (*HLA-C*). Destacamos el hallazgo encontrado en el gen *TYK2*, ya que otros estudios complementarios apuntan a que podría ser una diana terapéutica potencial en la psoriasis. Asimismo, el gen *SLC22A4* se asoció previamente con la psoriasis, aunque no el SNP rs3792876 que nosotros hemos estudiado. Por tanto, hemos descrito por primera vez una asociación entre este SNP y la psoriasis. Cabe destacar que tanto el rs12191877 (*HLA-C*), el rs12720356 (*TYK2*), como el rs3792876 (*SLC22A4*) se asociaron con psoriasis tipo I.

Además, hemos encontrado una nueva asociación entre la psoriasis y 7 SNP no descritos con anterioridad (en los genes *IL18*, *CLMN*, *CTNNA2*, *RNF114*, *IL12B* (rs6887695), *MAP3K1* y *CCHCR1*). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del sistema inmune en el desarrollo de la psoriasis, ya que los únicos genes que no se han asociado con la respuesta inmune son: *SLC22A4*, *CLMN*, *CTNNA2* y *CCHCR1*. La función de los genes *CDKAL1* y *C17orf51* es desconocida. Además, podría ser interesante replicar en otra población los polimorfismos descritos, ya que podrían ser posibles dianas terapéuticas en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave.

Además, aparte de los SNP en los genes *HLA-C*, *TYK2* y *SLC22A4* descritos en el apartado de polimorfismos asociados con la psoriasis, describimos por primera vez una asociación entre SNP en los genes *CLMN*, *FBXL19*, *CCL4L*, *C17orf51*, *IL13*, *CDKAL1* y *HLA-B/MICA* y la psoriasis tipo I. Además, el gen *CCL4L* no se describió con anterioridad en la psoriasis. Por otro lado, los genes *PSORS6* y *TNF* se han descrito como más prevalentes en la psoriasis tipo I y nosotros encontramos una asociación significativa cuando comparamos los pacientes con psoriasis tipo I con aquellos que tienen tipo II. Nuestro estudio también es el primero en identificar una asociación entre los genes *FCGR2A*, *TNFR1*, *CD226*, *TNFAIP3* y *CCHCR1* y la edad de inicio de la psoriasis. Estos resultados sugieren que la genética puede desempeñar un papel relevante en la edad de inicio de esta enfermedad.

Por otra parte, en el primer apartado (objetivo I) planteamos la hipótesis de que polimorfismos asociados previamente con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn también podrían ser predictores de respuesta a los anti-TNF en pacientes con psoriasis. El fundamento de esta hipótesis se basa, como hemos comentados anteriormente, en que la psoriasis tiene una etiopatogenia común con dichas enfermedades autoinmunes.

Podemos destacar como ejemplo, el rs1799724 en el gen *TNF* o el rs1061622 en el gen *TNFR1B* que se han asociado con la respuesta al tratamiento con anti-TNF en psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (Tabla 6). En el tercer apartado (objetivo III) desarrollamos experimentalmente este punto y se analizaron todos los SNP mostrados en la Tabla 6, además de otros adicionales, seleccionados en base a la información bibliográfica disponible sobre la predisposición genética de la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes relacionadas (N=173). El análisis de polimorfismos se realizó en 144 pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con fármacos biológicos y que tuvieran evaluación de la respuesta terapéutica. Los resultados han permitido incrementar el limitado conocimiento actual sobre los genes que pueden afectar a la respuesta terapéutica a los anti-TNF en pacientes con psoriasis. SNP en los genes *PGLYRP4* (rs2916205), *ZNF816A* (rs9304742), *CTNNA2* (rs11126740), *IL12B* (rs2546890), *MAP3K1* (rs96844) y *HLA-C* (rs12191877) no se habían asociado previamente con la respuesta a los anti-TNF en esta enfermedad (PASI75 a los 3 meses del tratamiento). Todos estos genes tienen funciones reguladoras y están involucrados en la respuesta inmune o en la diferenciación de los queratinocitos de la piel. Esto nos indica que pueden desempeñar un papel relevante tanto en el desarrollo de la psoriasis como en la respuesta terapéutica en las fases iniciales del tratamiento (3 meses). Sólo los SNP en *IL12B* y *MAP3K1* se replicaron a los 6 meses. Además, obtuvimos resultados significativos para la *IL12B* al año del tratamiento. Por tanto, estos SNP podrían ser marcadores de respuesta terapéutica a corto y a largo plazo. Por otra parte, los SNP en los genes *FCGR2A* (rs1801274), *HTR2A* (rs6311) y *CDKAL1* (rs6908425) sólo se han asociado con la respuesta a los anti-TNF a los 6 meses del tratamiento, por lo que podrían ser marcadores de una respuesta más tardía.

Todos los genes mostrados en la Tabla 6 (N=31) se asociaron previamente con la respuesta a los anti-TNF. Sin embargo, sólo hemos encontrado resultados significativos en nuestra población de pacientes para el rs1801274 en el gen *FCGR2A* y el rs96844 en el gen *MAP3K1*, que previamente se habían asociado con la respuesta a los anti-TNF en artritis reumatoide. Son necesarios más estudios para comprobar si realmente estos SNP podrían ser predictores de la respuesta terapéutica en varias enfermedades autoinmunes que tienen una etiología común.

Tras el estudio de eficacia general, decidimos estudiar en nuestra población de pacientes 3 SNP en los genes *IL17A* e *IL17F* que suponen una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, ya que estos SNP no estaban incluidos en el panel inicial. Los resultados confirmaron la ausencia de asociación entre el rs763780 (*IL17F*) y la psoriasis. Además, nuestro estudio es el primero en mostrar una falta de asociación entre los polimorfismos en el gen *IL17A* (rs10484879 y rs2275913) y la psoriasis. Cabe destacar que el rs10484879 fue significativo en el análisis univariante, pero no al ajustar los resultados por el rs12191877 (*HLA-C*). Luego, podría ser interesante validar estos resultados en otras poblaciones. Asimismo, constituye el primer estudio en mostrar una posible asociación entre el rs763780 (*IL17F*) y la respuesta terapéutica a infliximab y ustekinumab a los 3 y 6 meses del tratamiento, así como, a adalimumab a los 6 meses. Estudios funcionales de *IL17F in vitro* mostraron que esta citoquina induce la liberación del TNF. Por ello, los pacientes no respondedores con una mutación en *IL17F* podrían tener una respuesta inmune alterada que ocasionaría una falta de eficacia de los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de la psoriasis.

En cuanto a la evaluación de la seguridad (objetivo **IV**), este es el primer estudio que ha investigado la posible asociación genética para el desarrollo de reacciones

paradójicas psoriasiformes a consecuencia del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis. Hemos replicado los resultados obtenidos para el gen *IL23R* en enfermedad inflamatoria intestinal (Sherlock et al. 2013) y se obtuvieron resultados significativos para SNP en los genes *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* y *TAP1* que también desempeñan funciones en la respuesta inmune y serían posibles genes candidatos para futuras investigaciones. Previamente asociamos el gen *FBXL19* con la edad de inicio de la psoriasis y podemos destacar la relevancia de los transportadores de soluto (*SLC22A4*, *SLC12A8*) en la predisposición a la enfermedad, en la edad de inicio de la psoriasis y en el desarrollo de reacciones psoriasiformes.

Este estudio podría contribuir al desarrollo de la medicina individualizada, aumentando la probabilidad de respuesta, y disminuyendo los acontecimientos adversos y el coste de los tratamientos. Futuras investigaciones serían necesarias para replicar nuestros resultados y poder acercarnos poco a poco a una medicina más personalizada: el fármaco más adecuado y en el momento óptimo para un determinado paciente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

I

1. Existen polimorfismos genéticos asociados con la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes relacionadas, así como con la respuesta a los fármacos biológicos utilizados en dichas enfermedades.
2. Nuestros resultados muestran 9 SNP asociados con psoriasis en los genes *PTPN22*, *CD226*, *TYK2*, *IL12B*, *IL1A*, *SLC22A4*, *TNFAIP3*, *HLA-C* e *IKBKB*. Los resultados para el rs12191877 (*HLA-C*) fueron replicados y destacamos el rs12720356 en el gen *TYK2* ($p=7 \times 10^{-05}$) ya que podría ser una interesante diana terapéutica.
3. En base a nuestro estudio mostramos 7 SNP adicionales en los genes *IL18*, *CLMN*, *CTNNA2*, *RNF114*, *IL12B*, *MAP3K1* y *CCHCR1* que podrían ser específicos para el desarrollo de psoriasis en pacientes sin artritis psoriásica.

II

4. Los genes *GNLY-ATOH8* y *HLA-C* se asociaron con psoriasis y artritis psoriásica.
5. Los SNP asociados con psoriasis de inicio temprano (tipo I) se encontraron en los genes *TYK2*, *SLC22A4*, *CLMN*, *FBXL19*, *CCL4L*, *C17orf51*, *IL13*, *CDKAL1*, *HLA-B/MICA* y *HLA-C*.
6. Cuando comparamos los pacientes con psoriasis de tipo I con los de tipo II somos los primeros en describir una asociación con los SNP en los genes *FCGR2A*, *TNFR1*, *CD226*, *TNFAIP3* y *CCHCR1*. En este caso también confirmamos los resultados obtenidos para el rs12459358 (*PSORS6*), el rs361525 (*TNF*) y el rs12191877 (*HLA-C*) por otros autores (tipo I vs. II).

III

7. Los polimorfismos en los genes *PGLYR4*, *ZNF816A*, *CTNNA2*, *IL12B*, *MAP3K1* y *HLA-C* se asocian con la respuesta a los anti-TNF en pacientes con psoriasis a los 3 meses del tratamiento. Los polimorfismos en los genes *IL12B* y *MAP3K1* se replicaron a los 6 meses. *IL12B* también se replicó al año del tratamiento.
8. Encontramos diferencias significativas para el rs763780 (*IL17F*) y la respuesta terapéutica a ustekinumab, adalimumab e infliximab.

IV

9. Los polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas se encontraron en los genes *IL23R*, *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* y *TAP1*, de los cuales sólo *IL23R* se había asociado previamente con lesiones psoriasiformes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Y llegados a este punto, me pregunto: ¿cómo escribir este apartado que con una alta probabilidad sólo leerán los que lleguen a tener esta tesis en sus manos? La respuesta: desde el corazón.

En primer lugar, gracias al Instituto Teófilo Hernando (ITH) y a la Universidad Autónoma de Madrid por concederme financiación y apoyo para completar mi formación académica.

Gracias al servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Princesa por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de que esta tesis se haya hecho realidad. Gracias por la comprensión y el apoyo incondicional de muchos de vosotros. Y es que durante mi paso por el servicio puedo decir que me llevo grandes personas conmigo. Algunos de vosotros dejasteis de formar parte de mi día a día hace un tiempo, pero eso no ha impedido que pueda seguir contando con vosotros y sigamos en contacto fuera del ambiente hospitalario (Isa, Carmen, María, Ana, Sergio, Maca... y mis especiales Javi y Tati, ya sabéis que estaré siempre ahí para lo que necesitéis, nunca olvidaré todos los buenos momentos vividos, pero por supuesto, nos quedan muchos más por vivir y compartir).

Gracias al servicio de Dermatología del Hospital de la Princesa. En particular a Esteban Daudén, para mí un ejemplo a seguir: por su siempre disponible colaboración, por apoyar y hacer realidad la medicina traslacional. Por supuesto no me puedo olvidar de Guillermo, gracias por aportar junto con Esteban la visión clínica dermatológica de este proyecto. Gracias a ti también Fátima Tudelilla, porque con tu colaboración fuimos capaces de obtener las muestras de los pacientes que han participado en este estudio.

Gracias al Centro de Genómica Aplicada asociado al Children's Hospital de Philadelphia por permitir completar mi formación predoctoral en uno de los sitios más punteros en genómica y farmacogenómica. Gracias Hakon Hakonarson, por darme la oportunidad de vivir una gran aventura como esta sin prácticamente conocerme. Sin olvidar, a Berta Almoguera por ayudarme durante mi aprendizaje y por facilitarme la vida siempre que has podido. Muchísimas gracias a vosotros y a todas las personas que me alegraron mi día a día con sus palabras o una simple sonrisa.

Tampoco me puedo olvidar de todos mis compañeros que trabajan en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Gracias por recibirme siempre con los brazos abiertos. Nunca olvidaré los momentos que hemos compartido.

Y yo creo que una persona nunca puede olvidar sus inicios, las grandes personas del mundo académico que acaban siendo tu ejemplo a seguir cuando aún no tienes claro que quieres hacer con tu vida (gracias Alberto Iriondo, por tu culpa estudié biología, gracias Manolo, contigo descubrí el significado de la ciencia, y gracias Antonio Fernández por tus sabios consejos). Os podréis imaginar que después de mi tesis mi lista se ha ampliado: gracias Francisco Abad, por confiar en mí y guiar mis pasos, y gracias Teresa Cabaleiro, por ser mi mano derecha, compañera y estar siempre ahí con una paciencia infinita. Una persona que merece una mención especial por su ejemplo es Antonio García, y es que no es fácil poner en marcha un instituto que haga realidad el sueño de muchas personas como yo, y así, darte el impulso necesario para continuar. Ojalá siga siendo tan afortunada de encontrar personas como vosotros durante mi camino, todos compartís la lucha, la constancia, la ilusión por vuestros proyectos y ser grandes personas. Creo que ahí radica vuestro éxito.

Y no me puedo olvidar de todas aquellas personas que a pesar de la distancia me apoyan y acompañan en el camino. Gracias a mis AMIGOS, porque cuando nos vemos hacéis posible que el tiempo no pase entre nosotros. Gracias a mi FAMILIA, hoy soy lo que soy gracias a vosotros. En especial quería dedicar esta tesis doctoral a mis abuelos, DIEGO y ROSA, aunque no os diga todos los días lo mucho que os quiero, como merecéis... sobran las palabras para decir que sois mis pilares en la vida, y que me conformaría con haber heredado una pizca (ya que os sobra) de humildad, de perseverancia, de lucha ante de las adversidades de la vida y de tener un gran corazón que no os cabe en el pecho.

Y no me podías faltar tú. ÁLEX. Sabes que eres otro de los grandes responsables de la realización de esta tesis doctoral. Gracias por todos estos años compartidos, por acompañarme tan de cerca en el camino y por hacerme cada día mejor persona. Personas tan excepcionales como tú hacen que mi vida tenga sentido.

Para concluir, mencionar que esta tesis ha tenido sus luces y sus sombras. Como todo en la vida. Pero he de decir, que el balance es más que positivo. Cómo olvidar las risas, los buenos momentos compartidos, el salto de alegría cuando publicaron mi primer artículo... Ni que decir, que de los obstáculos del camino se aprende, te ayudan a ser más fuerte cada día y te impulsan hacia delante, hacia una nueva etapa que espero seguir compartiendo con cada uno de vosotros. Mil gracias.

FINANCIACIÓN

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la financiación proporcionada por el Instituto Carlos III (FIS PI10/01740), el Instituto Teófilo Hernando de I+D del medicamento, laboratorios Abbvie y la Universidad Autónoma de Madrid (R. Prieto-Pérez cuenta con una FPI-UAM, 2013).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Afzali, A., Wheat, C. L., Hu, J. K., et al. (2014). "The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series." *J Crohns Colitis* **8**(6): 480-8.
- Akaike, H. "Information measures and model selection." *International Statistical Institute* **44**: 277-91.
- Al-Heresh, A. M., Proctor, J., Jones, S. M., et al. (2002). "Tumour necrosis factor-alpha polymorphism and the HLA-Cw*0602 allele in psoriatic arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **41**(5): 525-30.
- Allen, M. H., Ameen, H., Veal, C., et al. (2005). "The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis." *J Invest Dermatol* **124**(1): 103-6.
- Andersen, V., Ernst, A., Christensen, J., et al. (2010). "The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohns disease in a Danish case-control study." *BMC Med Genet* **11**: 82.
- Arias, A. I., Giles, B., Eiermann, T. H., et al. (1997). "Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in psoriasis." *Exp Clin Immunogenet* **14**(2): 118-22.
- Arisawa, T., Tahara, T., Shibata, T., et al. (2008). "The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis." *J Clin Immunol* **28**(1): 44-9.
- Baiqiu, W., Songbin, F., Guiyin, Z., et al. (2000). "Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase." *Chin Med Sci J* **15**(2): 119-20.
- Bak, R. O. and Mikkelsen, J. G. (2010). "Regulation of cytokines by small RNAs during skin inflammation." *J Biomed Sci* **17**: 53.
- Balding, J., Kane, D., Livingstone, W., et al. (2003). "Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity." *Arthritis Rheum* **48**(5): 1408-13.
- Bank, S., Andersen, P. S., Burisch, J., et al. (2014). "Associations between functional polymorphisms in the NFkappaB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease." *Pharmacogenomics J* **14**(6): 526-34.
- Baran, W., Szepletowski, J. C., Mazur, G., et al. (2006). "A - 308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients." *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* **15**(3): 113-8.
- Baran, W., Szepletowski, J. C., Mazur, G., et al. (2008). "IFN-gamma promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris." *Biomarkers* **13**(1): 52-8.
- Baran, W., Szepletowski, J. C., Mazur, G., et al. (2008). "IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris." *Acta Derm Venereol* **88**(2): 113-6.
- Barile, S., Medda, E., Nistico, L., et al. (2006). "Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis." *Exp Dermatol* **15**(5): 368-76.
- Barrett, J. C., Hansoul, S., Nicolae, D. L., et al. (2008). "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease." *Nat Genet* **40**(8): 955-62.
- Barthel, C., Biedermann, L., Frei, P., et al. (2014). "Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies." *Digestion* **89**(3): 209-15.
- Barton, A., Bowes, J., Eyre, S., et al. (2004). "A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population." *Arthritis Rheum* **50**(4): 1117-21.
- Batalla, A., Coto, E., González-Fernández, D., et al. (2015). "The Cw6 and late-cornified envelope genotype plays a significant role in anti-tumor necrosis factor response among psoriatic patients." *Pharmacogenet Genomics* **25**(6): 313-6.

- Bathon, J. (1999-2010). "Anti-TNF therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." from <http://www.hopkins-arthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/tnf.html>.
- Begovich, A. B., Carlton, V. E., Honigberg, L. A., et al. (2004). "A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis." *Am J Hum Genet* **75**(2): 330-7.
- Bene, J., Komlosi, K., Magyari, L., et al. (2007). "Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease patients characterized for SLC22A4 C1672T and SLC22A5 G-207C genotypes." *Br J Nutr* **98**(2): 345-50.
- Bergboer, J. G., Oostveen, A. M., de Jager, M. E., et al. (2012). "Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C_LCE3B deletion and HLA-C*06." *Br J Dermatol* **167**(4): 922-5.
- Berger, J.R., Houff SA, Major .E.O. (2009) "Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy". *MAbs* **1**(6):583-9.
- Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B., et al. (2015). "Secukinumab Administration by Pre-filled Syringe: Efficacy, Safety, and Usability Results from a Randomized Controlled Trial in Psoriasis (FEATURE)." *Br J Dermatol* **172**(2): 484-93.
- Blumberg, R. S. and Strober, W. (2001). "Prospects for research in inflammatory bowel disease." *JAMA* **285**(5): 643-7.
- Boehncke, W.H. (2007) "Efalizumab in the treatment of psoriasis". *Biologics* **1**(3):301-9.
- Bogunia-Kubik, K., Swierkot, J., Malak, A., et al. (2014). "IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene Polymorphisms in Polish Patients with Rheumatoid Arthritis." *Immunol Ther Exp (Warsz)* **63**(3): 215-21.
- Bowcock, A. M. and Cookson, W. O. (2004). "The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis." *Hum Mol Genet* **13 Spec No 1**: R43-55.
- Bowes, J. and Barton, A. (2010). "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* **10**(52): 177-83.
- Bowes, J., Eyre, S., Flynn, E., et al. (2011). "Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris." *Ann Rheum Dis* **70**(6): 1016-9.
- Bowes, J., Flynn, E., Ho, P., et al. (2010). "Variants in linkage disequilibrium with the late cornified envelope gene cluster deletion are associated with susceptibility to psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **69**(12): 2199-203.
- Bowes, J., Ho, P., Flynn, E., et al. (2011). "Investigation of IL1, VEGF, PPARG and MEFV genes in psoriatic arthritis susceptibility." *Ann Rheum Dis* **71**(2): 313-4.
- Bowes, J., Orozco, G., Flynn, E., et al. (2011). "Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **70**(9): 1641-4.
- Bowes, J. D., Potter, C., Gibbons, L. J., et al. (2009). "Investigation of genetic variants within candidate genes of the TNFRSF1B signalling pathway on the response to anti-TNF agents in a UK cohort of rheumatoid arthritis patients." *Pharmacogenet Genomics* **19**(4): 319-23.
- Brand, S. (2009). "Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease." *Gut* **58**(8): 1152-67.
- Brennan, F. M. and McInnes, I. B. (2008). "Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis." *J Clin Invest* **118**(11): 3537-45.
- Brown, G., Malakouti, M., Wang, E., et al. (2015). "Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: A review." *J Dermatolog Treat* **26**(1):32-6.
- Buchs, N., di Giovine, F. S., Silvestri, T., et al. (2001). "IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels." *Genes Immun* **2**(4): 222-8.
- Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., et al. (2007). "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls." *Nature* **447**(7145): 661-78.
- Butt, C., Gladman, D. and Rahman, P. (2006). "PPAR-gamma gene polymorphisms and psoriatic arthritis." *J Rheumatol* **33**(8): 1631-3.

- Butt, C., Lim, S., Greenwood, C., et al. (2007). "VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis." *BMC Musculoskelet Disord* **8**: 1.
- Butt, C., Sun, S., Greenwood, C., et al. (2005). "Lack of association of SLC22A4, SLC22A5, SLC9A3R1 and RUNX1 variants in psoriatic arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **44**(6): 820-1.
- Cabaleiro, T., Prieto-Perez, R., Navarro, R., et al. (2015). "Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNFalpha drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis." *Pharmacogenomics J*: [Epub Ahead of Print].
- Cabaleiro, T., Roman, M., Gallo, E., et al. (2013). "Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients." *Eur J Dermatol* **23**(5): 640-5.
- Cabaleiro, T., Roman, M., Gisbert, J. P., et al. (2012). "Utility of assessing thiopurine S-methyltransferase polymorphisms before azathioprine therapy." *Curr Drug Metab* **13**(9): 1277-93.
- Campalani, E., Allen, M. H., Fairhurst, D., et al. (2006). "Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin." *Br J Dermatol* **154**(2): 345-52.
- Campalani, E., Arenas, M., Marinaki, A. M., et al. (2007). "Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis." *J Invest Dermatol* **127**(8): 1860-7.
- Cañete, J. D., Suarez, B., Hernandez, M. V., et al. (2009). "Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **68**(10): 1547-52.
- Capon, F., Bijlmaers, M. J., Wolf, N., et al. (2008). "Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene." *Hum Mol Genet* **17**(13): 1938-45.
- Capon, F., Di Meglio, P., Szaub, J., et al. (2007). "Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis." *Hum Genet* **122**(2): 201-6.
- Cargill, M., Schrodi, S. J., Chang, M., et al. (2007). "A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes." *Am J Hum Genet* **80**(2): 273-90.
- Carlton, V. E., Hu, X., Chokkalingam, A. P., et al. (2005). "PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis." *Am J Hum Genet* **77**(4): 567-81.
- Catanoso, M. G., Boiardi, L., Macchioni, P., et al. (2013). "IL-23A, IL-23R, IL-17A and IL-17R polymorphisms in different psoriatic arthritis clinical manifestations in the northern Italian population." *Rheumatol Int* **33**(5): 1165-76.
- Celik, Y., Dagli, U., Kilic, M. Y., et al. (2006). "Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease." *Scand J Gastroenterol* **41**(5): 559-65.
- Coenen, M. J., Toonen, E. J., Scheffer, H., et al. (2007). "Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis." *Pharmacogenomics* **8**(7): 761-73.
- Cohen, J. D., Bournieras, I., Buffard, V., et al. (2007). "Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series." *J Rheumatol* **34**(2): 380-5.
- Collamer, A. N. and Battafarano, D. F. (2010). "Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis." *Semin Arthritis Rheum* **40**(3): 233-40.
- Collamer, A. N., Guerrero, K. T., Henning, J. S., et al. (2008). "Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action." *Arthritis Rheum* **59**(7): 996-1001.
- Consortium, I. H. (2003). "The International HapMap Project." *Nature* **426**(6968): 789-96.
- Consortium, I. H. G. S. (2004). "Finishing the euchromatic sequence of the human genome." *Nature* **431**(7011): 931-45.
- Coto, E., Santos-Juanes, J., Coto-Segura, P., et al. (2010). "Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis." *BMC Med Genet* **11**: 45.

- Craven, N. M., Jackson, C. W., Kirby, B., et al. (2001). "Cytokine gene polymorphisms in psoriasis." *Br J Dermatol* **144**(4): 849-53.
- Criswell, L. A., Lum, R. F., Turner, K. N., et al. (2004). "The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept." *Arthritis Rheum* **50**(9): 2750-6.
- Criswell, L. A., Pfeiffer, K. A., Lum, R. F., et al. (2005). "Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes." *Am J Hum Genet* **76**(4): 561-71.
- Cui, J., Saevarsdottir, S., Thomson, B., et al. (2010). "Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy." *Arthritis Rheum* **62**(7): 1849-61.
- Chambers, C. A. and Allison, J. P. (1999). "CTLA-4--the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition." *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **64**: 303-12.
- Chandran, V. (2010). "Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis." *Indian J Dermatol* **55**(2): 151-6.
- Chandran, V. and Raychaudhuri, S. P. (2010). "Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis." *J Autoimmun* **34**(3): J314-21.
- Chandran, V., Siannis, F., Rahman, P., et al. (2010). "Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis." *J Rheumatol* **37**(7): 1508-12.
- Chang, M., Li, Y., Yan, C., et al. (2008). "Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis." *Genes Immun* **9**(2): 176-81.
- Chang, Y. C., Wu, W. M., Chen, C. H., et al. (2008). "Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene and risk of psoriasis in a Chinese population in Taiwan." *Arch Dermatol Res* **300**(3): 133-7.
- Chang, Y. T., Hsu, C. Y., Chou, C. T., et al. (2007). "The genetic polymorphisms of POU5F1 gene are associated with psoriasis vulgaris in Chinese." *J Dermatol Sci* **46**(2): 153-6.
- Chang, Y. T., Liu, H. N., Shiao, Y. M., et al. (2005). "A study of PSORS1C1 gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis." *Br J Dermatol* **153**(1): 90-6.
- Chang, Y. T., Shiao, Y. M., Chin, P. J., et al. (2004). "Genetic polymorphisms of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan." *Br J Dermatol* **150**(6): 1104-11.
- Chantarangsu, S., Mushiroda, T., Mahasirimongkol, S., et al. (2011). "Genome-wide association study identifies variations in 6p21.3 associated with nevirapine-induced rash." *Clin Infect Dis* **53**(4): 341-8.
- Chatzikyriakidou, A., Voulgari, P. V., Georgiou, I., et al. (2010). "The role of microRNA-146a (miR-146a) and its target IL-1R-associated kinase (IRAK1) in psoriatic arthritis susceptibility." *Scand J Immunol* **71**(5): 382-5.
- Chen, H., Toh, T. K., Szevenyi, I., et al. (2009). "Association of skin barrier genes within the PSORS4 locus is enriched in Singaporean Chinese with early-onset psoriasis." *J Invest Dermatol* **129**(3): 606-14.
- Chen, J., Deng, Y., Zhao, J., et al. (2010). "The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis." *J Clin Immunol* **30**(4): 539-45.
- Chen, W., Xu, H., Wang, X., et al. (2015). "The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis." *Int Immunopharmacol* **28**(1): 146-153.
- Chen, X. Y., Jin, L. W., Chen, Y. W., et al. (2011). "The association between the IL-20-1723C-->G allele on the 1q chromosome and psoriasis triggered or exacerbated by an upper respiratory tract infection in the Chinese Han population." *Dermatology* **222**(1): 24-30.
- Chen, Y. F. and Chang, J. S. (2012). "PTPN22 C1858T and the risk of psoriasis: a meta-analysis." *Mol Biol Rep* **39**(8): 7861-70.

- Chiricozzi, A., Nograles, K. E., Johnson-Huang, L. M., et al. (2014). "IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model." *PLoS One* **9**(2): e90284.
- Chiu, H. Y., Wang, T. S., Chan, C. C., et al. (2014). "HLA-Cw06 as a predictor for the clinical response to ustekinumab, an interleukin -12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis." *Br J Dermatol* **171**(5): 1181-8.
- Chu, Z. T., Tsuchiya, N., Kyogoku, C., et al. (2004). "Association of Fcγ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations." *Tissue Antigens* **63**(1): 21-7.
- Chua, K. H., Lian, L. H., Kee, B. P., et al. (2011). "Identification of DLG5 and SLC22A5 gene polymorphisms in Malaysian patients with Crohn's disease." *J Dig Dis* **12**(6): 459-66.
- Das, S., Stuart, P. E., Ding, J., et al. (2015). "Fine mapping of eight psoriasis susceptibility loci." *Eur J Hum Genet* **23**(6): 844-53.
- Daudén, E., Herrera, E., Puig, L., et al. (2012). "Validation of a new tool to assess health-related quality of life in psoriasis: the PSO-LIFE questionnaire." *Health Qual Life Outcomes* **10**: 56.
- Daudén, E. (2012) "Ustekinumab. Introducción. Estructura química. Farmacocinética e inmunogenicidad". *Actas Dermosifiliogr* **103**(Supl 2):1-6.
- Dávila-Fajardo, C. L., van der Straaten, T., Baak-Pablo, R., et al. (2015). "FcGR genetic polymorphisms and the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis." *Pharmacogenomics* **16**(4): 373-81.
- Day, T. G., Ramanan, A. V., Hinks, A., et al. (2008). "Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis." *Arthritis Rheum* **58**(7): 2142-6.
- De Benedetto, A., Rafaels, N. M., McGirt, L. Y., et al. (2011). "Tight junction defects in patients with atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* **127**(3): 773-86 e1-7.
- de Cid, R., Riveira-Munoz, E., Zeeuwen, P. L., et al. (2009). "Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis." *Nat Genet* **41**(2): 211-5.
- de Ridder, L., Weersma, R. K., Dijkstra, G., et al. (2007). "Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn's disease than in adult-onset Crohn's disease." *Inflamm Bowel Dis* **13**(9): 1083-92.
- Deng, W., Liang, W. B., Gao, L. B., et al. (2010). "Association of ADAM33 polymorphisms and susceptibility to psoriasis." *DNA Cell Biol* **29**(8): 435-9.
- Di Renzo, L., Bianchi, A., Saraceno, R., et al. (2012). "-174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF-alpha blockers." *Pharmacogenet Genomics* **22**(2): 134-42.
- Dideberg, V., Louis, E., Farnir, F., et al. (2006). "Lymphotoxin alpha gene in Crohn's disease patients: absence of implication in the response to infliximab in a large cohort study." *Pharmacogenet Genomics* **16**(5): 369-73.
- Docampo, E., Giardina, E., Riveira-Munoz, E., et al. (2011). "Deletion of LCE3C and LCE3B is a susceptibility factor for psoriatic arthritis: a study in Spanish and Italian populations and meta-analysis." *Arthritis Rheum* **63**(7): 1860-5.
- Docampo, E., Rabionet, R., Riveira-Munoz, E., et al. (2010). "Deletion of the late cornified envelope genes, LCE3C and LCE3B, is associated with rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **62**(5): 1246-51.
- Donn, R. P., Plant, D., Jury, F., et al. (2004). "Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism is associated with psoriasis." *J Invest Dermatol* **123**(3): 484-7.
- Douroudis, K., Kingo, K., Silm, H., et al. (2010). "The CD226 Gly307Ser gene polymorphism is associated with severity of psoriasis." *J Dermatol Sci* **58**(2): 160-1.
- Du, Y., Shen, L. X., Yu, L. K., et al. (2012). "The CD226 gene in susceptibility of rheumatoid arthritis in the Chinese Han population." *Rheumatol Int* **32**(5): 1299-304.
- Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., et al. (2006). "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene." *Science* **314**(5804): 1461-3.
- Duffin, K. C., Chandran, V., Gladman, D. D., et al. (2008). "Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction." *J Rheumatol* **35**(7): 1449-53.

- Duffin, K. C., Freeny, I. C., Schrodi, S. J., et al. (2009). "Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking." *J Invest Dermatol* **129**(12): 2777-83.
- Eder, L., Chandran, V., Pellett, F., et al. (2011). "IL13 gene polymorphism is a marker for psoriatic arthritis among psoriasis patients." *Ann Rheum Dis* **70**(9): 1594-8.
- Eder, L., Chandran, V., Ueng, J., et al. (2010). "Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **49**(7): 1367-73.
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M. and Evans, W. E. (2006). "Pharmacogenomics and individualized drug therapy." *Annu Rev Med* **57**: 119-37.
- El-Magadmi, M., Alansari, A., Teh, L. S., et al. (2001). "Association of the A561C E-selectin polymorphism with systemic lupus erythematosus in 2 independent populations." *J Rheumatol* **28**(12): 2650-2.
- El-Wahed Gaber, M. A., El-Halim Kandil, M. A., El-Farargy, S. M., et al. (2015). "Beta-catenin expression in psoriasis." *Indian Dermatol Online J* **6**(1): 13-6.
- Elder, J. T. (2009). "Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis." *Genes Immun* **10**(3): 201-9.
- Ellinghaus, E., Ellinghaus, D., Stuart, P. E., et al. (2010). "Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2." *Nat Genet* **42**(11): 991-5.
- Ellinghaus, E. and Stuart, P. (2012). "Genome-Wide Meta-Analysis of Psoriatic Arthritis Identifies Susceptibility Locus at REL." *J Invest Dermatol* **132**(4): 1133-40.
- EMA (2004). European Medicines Agency. Guidelines on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, CPMP/EWP/2454/02.
- EMA (2007). European Medicines Agency. Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. London, EMEA/CHMP/ICH/437986/2006.
- Eriksen, K. W., Lovato, P., Skov, L., et al. (2005). "Increased sensitivity to interferon-alpha in psoriatic T cells." *J Invest Dermatol* **125**(5): 936-44.
- Fabris, M., Di Poi, E., Sacco, S., et al. (2002). "TNF- alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha agents: preliminary results." *Reumatismo* **54**(1): 19-26.
- Farago, B., Magyari, L., Safrany, E., et al. (2008). "Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis." *Ann Rheum Dis* **67**(2): 248-50.
- Farber, E. M. and Nall, M. L. (1974). "The natural history of psoriasis in 5,600 patients." *Dermatologica* **148**(1): 1-18.
- Fedetz, M., Ndagire, D., Fernández, O., et al. (2009). "Multiple sclerosis association study with the TENR-IL2-IL21 region in a Spanish population." *Tissue Antigens* **74**(3): 244-7.
- Feldman, S. R. and Krueger, G. G. (2005). "Psoriasis assessment tools in clinical trials." *Ann Rheum Dis* **64**(supl 2): 65-8.
- Feng, B. J., Sun, L. D., Soltani-Arabshahi, R., et al. (2009). "Multiple Loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis." *PLoS Genet* **5**(8): e1000606.
- Fernández, L., Martinez, A., Mendoza, J. L., et al. (2005). "Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD." *Inflamm Bowel Dis* **11**(8): 739-43.
- Ferreira, A. C., Almeida, S., Tavares, M., et al. (2005). "NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease." *Inflamm Bowel Dis* **11**(4): 331-9.
- Feuk, L., Carson, A. R. and Scherer, S. W. (2006). "Structural variation in the human genome." *Nat Rev Genet* **7**(2): 85-97.
- Filer, C., Ho, P., Smith, R. L., et al. (2008). "Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis." *Arthritis Rheum* **58**(12): 3705-9.
- Filer, C. E., Ho, P., Bruce, I. N., et al. (2009). "Investigation of association of genes NAT9, SLC9A3R1 and RAPTOR on chromosome 17q25 with psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **68**(2): 292-3.

- Fisher, S. A., Hampe, J., Onnie, C. M., et al. (2006). "Direct or indirect association in a complex disease: the role of SLC22A4 and SLC22A5 functional variants in Crohn disease." *Hum Mutat* **27**(8): 778-85.
- Fontdevila, A. and Moya, A. (1999). "Introducción a la genética de poblaciones." *Editorial Síntesis, Madrid*.
- Fredriksson, T. and Pettersson, U. (1978). "Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid." *Dermatologica* **157**(4): 238-44.
- Friberg, C., Bjorck, K., Nilsson, S., et al. (2006). "Analysis of chromosome 5q31-32 and psoriasis: confirmation of a susceptibility locus but no association with SNPs within SLC22A4 and SLC22A5." *J Invest Dermatol* **126**(5): 998-1002.
- Gallo, E., Cabaleiro, T., Roman, M., et al. (2013). "The relationship between TNF-alpha promoter and IL12B/IL23R gene polymorphisms and the efficacy of anti-TNF-alpha therapy in psoriasis: a case control study." *Br J Dermatol* **169**(4): 819-29.
- Gandhi, M., Alwawi, E. and Gordon, K. B. (2010). "Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis." *Semin Cutan Med Surg* **29**(1): 48-52.
- Gao, L., Li, K., Li, F., et al. (2010). "Polymorphisms in the FOXP3 gene in Han Chinese psoriasis patients." *J Dermatol Sci* **57**(1): 51-6.
- García, V. E., Chang, M., Brandon, R., et al. (2008). "Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis." *Genes Immun* **9**(6): 546-55.
- Giallourakis, C., Stoll, M., Miller, K., et al. (2003). "IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: replication of association with Crohn disease and identification of a novel association with ulcerative colitis." *Am J Hum Genet* **73**(1): 205-11.
- Gisoni, P., Dalle Vedove, C. and Girolomoni, G. (2014). "Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy." *Dermatol Ther (Heidelb)* **4**(1): 1-9.
- Gladman, D. (2005). *Psoriatic arthritis, Psoriasis and psoriatic arthritis* (Gordon K, Ruderman E, eds) Springer-Verlag, Berlin: 57-65.
- Goiriz, R., Daudén, E., Perez-Gala, S., et al. (2007). "Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers." *Clin Exp Dermatol* **32**(2): 176-9.
- González-Lara, L., Batalla, A., Coto, E., et al. (2014). "The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in Psoriasis patients." *Arch Dermatol Res* **307**(5): 405-12.
- González, J. R., Armengol, L., Sole, X., et al. (2007). "SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies." *Bioinformatics* **23**(5): 644-5.
- González, S., Martínez-Borra, J., Del Rio, J. S., et al. (2000). "The OTF3 gene polymorphism confers susceptibility to psoriasis independent of the association of HLA-Cw*0602." *J Invest Dermatol* **115**(5): 824-8.
- Grinblat, B. and Scheinberg, M. (2008). "The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review." *Semin Arthritis Rheum* **37**(4): 251-5.
- Guis, S., Balandraud, N., Bouvenot, J., et al. (2007). "Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **57**(8): 1426-30.
- Haase, O., Mosaad, H., Eldarouti, M. A., et al. (2014). "TNFAIP3 and IL12B gene polymorphisms associated with psoriasis vulgaris in an Egyptian cohort." *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29**(7): 1297-301.
- Halsall, J. A., Osborne, J. E., Pringle, J. H., et al. (2005). "Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis." *Pharmacogenet Genomics* **15**(5): 349-55.

- Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., et al. (2007). "A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1." *Nat Genet* **39**(2): 207-11.
- Han, S. W., Kim, G. W., Seo, J. S., et al. (2004). "VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **43**(9): 1173-7.
- Hardy, G. H. (1908). "Mendelian Proportions in a Mixed Population." *Science* **28**(706): 49-50.
- Haroon, M., Kirby, B. and FitzGerald, O. (2013). "High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires." *Ann Rheum Dis* **72**(5): 736-40.
- Harrison, M. J., Dixon, W. G., Watson, K. D., et al. (2009). "Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." *Ann Rheum Dis* **68**(2): 209-15.
- Harrison, P., Pointon, J. J., Chapman, K., et al. (2008). "Interleukin-1 promoter region polymorphism role in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of IL-1B-511A/G variant reveals association with rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **47**(12): 1768-70.
- Hashemi, M., Zakeri, Z., Eskandari-Nasab, E., et al. (2013). "CD226 rs763361 (Gly307Ser) polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in Zahedan, southeast Iran." *Iran Biomed J* **17**(4): 194-9.
- Hayashi, R., Tahara, T., Shiroeda, H., et al. (2013). "Influence of IL17A polymorphisms (rs2275913 and rs3748067) on the susceptibility to ulcerative colitis." *Clin Exp Med* **13**(4): 239-44.
- Hebert, H. L., Ali, F. R., Bowes, J., et al. (2012). "Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy." *Br J Dermatol* **166**(3): 474-82.
- Hebert, H. L., Bowes, J., Smith, R. L., et al. (2015). "Identification of loci associated with late-onset psoriasis using dense genotyping of immune-related regions." *Br J Dermatol* **172**(4): 933-9.
- Helms, C., Cao, L., Krueger, J. G., et al. (2003). "A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis." *Nat Genet* **35**(4): 349-56.
- Henseler, T. and Christophers, E. (1985). "Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris." *J Am Acad Dermatol* **13**(3): 450-6.
- Hewett, D., Samuelsson, L., Polding, J., et al. (2002). "Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map." *Genomics* **79**(3): 305-14.
- Hill, W. G. and Robertson, A. (1968). "Linkage disequilibrium in finite populations." *Theor Appl Genet* **38**(6): 226-31.
- Hinks, A., Barton, A., John, S., et al. (2005). "Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene." *Arthritis Rheum* **52**(6): 1694-9.
- Hinks, A., Martin, P., Flynn, E., et al. (2011). "Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis." *Arthritis Res Ther* **13**(1): R12.
- Ho, P., Bruce, I. N., Silman, A., et al. (2005). "Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis." *Arthritis Rheum* **52**(11): 3596-602.
- Hohler, T., Kruger, A., Schneider, P. M., et al. (1997). "A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis." *J Invest Dermatol* **109**(4): 562-5.
- Holm, S. J., Sanchez, F., Carlen, L. M., et al. (2005). "HLA-Cw*0602 associates more strongly to psoriasis in the Swedish population than variants of the novel 6p21.3 gene PSORS1C3." *Acta Derm Venereol* **85**(1): 2-8.
- Hollis-Moffatt, J. E., Gearry, R. B., Barclay, M. L., et al. (2010). "Consolidation of evidence for association of the KIAA1109-TENR-IL2-IL21 rs6822844 variant with Crohn's disease." *Am J Gastroenterol* **105**(5): 1204-5; author reply 1206-7.

- Hollox, E. J., Huffmeier, U., Zeeuwen, P. L., et al. (2008). "Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number." *Nat Genet* **40**(1): 23-5.
- Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S., et al. (2010). "Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents." *Rheumatology (Oxford)* **49**(7): 1215-28.
- Huffmeier, U., Bergboer, J. G., Becker, T., et al. (2010). "Replication of LCE3C-LCE3B CNV as a risk factor for psoriasis and analysis of interaction with other genetic risk factors." *J Invest Dermatol* **130**(4): 979-84.
- Huffmeier, U., Lascorz, J., Becker, T., et al. (2009). "Characterisation of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1." *J Med Genet* **46**(11): 736-44.
- Huffmeier, U., Lascorz, J., Bohm, B., et al. (2009). "Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis." *J Invest Dermatol* **129**(2): 355-8.
- Huffmeier, U., Lascorz, J., Traupe, H., et al. (2005). "Systematic linkage disequilibrium analysis of SLC12A8 at PSORS5 confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris." *J Invest Dermatol* **125**(5): 906-12.
- Huffmeier, U., Steffens, M., Burkhardt, H., et al. (2006). "Evidence for susceptibility determinant(s) to psoriasis vulgaris in or near PTPN22 in German patients." *J Med Genet* **43**(6): 517-22.
- Huffmeier, U., Uebe, S., Ekici, A. B., et al. (2010). "Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis." *Nat Genet* **42**(11): 996-9.
- Hughes, L. B., Criswell, L. A., Beasley, T. M., et al. (2004). "Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis." *Genes Immun* **5**(8): 641-7.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., et al. (2001). "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* **411**(6837): 599-603.
- Iniesta, R., Guino, E. and Moreno, V. (2005). "[Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies]." *Gac Sanit* **19**(4): 333-41.
- Ishizaki, M., Muromoto, R., Akimoto, T., et al. (2014). "Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation." *Int Immunol* **26**(5): 257-67.
- Ji, J. D. and Lee, W. J. (2013). "Interleukin-18 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis." *Gene* **523**(1): 27-32.
- Jia, Y., Qin, H. J., Zhang, J. X., et al. (2013). "Association of the tumour necrosis factor-alpha polymorphisms rs361525 and rs1800629 with susceptibility to psoriasis: a meta-analysis." *Clin Exp Dermatol* **38**(8): 836-44.
- Johansen, C., Riis, J. L., Gedebjerg, A., et al. (2011). "Tumor necrosis factor alpha-mediated induction of interleukin 17C in human keratinocytes is controlled by nuclear factor kappaB." *J Biol Chem* **286**(29): 25487-94.
- Johansen, C., Vinter, H., Soegaard-Madsen, L., et al. (2010). "Preferential inhibition of the mRNA expression of p38 mitogen-activated protein kinase regulated cytokines in psoriatic skin by anti-TNFalpha therapy." *Br J Dermatol* **163**(6): 1194-204.
- Johnsen, A. K., Plenge, R. M., Butty, V., et al. (2008). "A broad analysis of IL1 polymorphism and rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **58**(7): 1947-57.
- Johnston, A., Xing, X., Swindell, W. R., et al. (2013). "Susceptibility-associated genetic variation at IL12B enhances Th1 polarization in psoriasis." *Hum Mol Genet* **22**(9): 1807-15.
- Julià, A., Ferrándiz, C., Daudén, E., et al. (2014). "Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis." *Pharmacogenomics J* **15**(4): 322-5.
- Julia, A., Tortosa, R., Hernanz, J. M., et al. (2012). "Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes." *Hum Mol Genet* **21**(20): 4549-57.
- Julià, M., Guilabert, A., Lozano, F., et al. (2013). "The role of Fcgamma receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis A pharmacogenetic study." *JAMA Dermatol* **149**(9): 1033-9.

- Juneblad, K., Johansson, M., Rantapaa-Dahlqvist, S., et al. (2011). "Association between the PTPN22 +1858 C/T polymorphism and psoriatic arthritis." *Arthritis Res Ther* **13**(2): R45.
- Kadkhodazadeh, M., Baghani, Z., Ebadian, A. R., et al. (2013). "IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis in Iranian patients: a cross-sectional study." *Immunol Invest* **42**(2): 156-63.
- Kaijzel, E. L., van Dongen, H., Bakker, A. M., et al. (2002). "Relationship of polymorphisms of the Interleukin-1 gene cluster to occurrence and severity of rheumatoid arthritis." *Tissue Antigens* **59**(2): 122-6.
- Kainu, K., Kivinen, K., Zucchelli, M., et al. (2009). "Association of psoriasis to PGLYRP and SRRR genes at PSORS4 locus on 1q shows heterogeneity between Finnish, Swedish and Irish families." *Exp Dermatol* **18**(2): 109-15.
- Kaluza, W., Reuss, E., Grossmann, S., et al. (2000). "Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism." *J Invest Dermatol* **114**(6): 1180-3.
- Karpouzis, A., Caridha, R., Tripsianis, G., et al. (2009). "Apolipoprotein E gene polymorphism in psoriasis." *Arch Dermatol Res* **301**(6): 405-10.
- Kato, T., Tsunemi, Y., Saeki, H., et al. (2009). "Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients." *J Dermatol Sci* **53**(2): 162-3.
- Kawaguchi, M., Takahashi, D., Hizawa, N., et al. (2006). "IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity." *J Allergy Clin Immunol* **117**(4): 795-801.
- Kim, T. G., Pyo, C. W., Hur, S. S., et al. (2003). "Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta genes in Korean patients with psoriasis." *Arch Dermatol Res* **295**(1): 8-13.
- Kim, Y. K., Pyo, C. W., Choi, H. B., et al. (2007). "Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population." *J Dermatol Sci* **48**(2): 133-9.
- Kim, Y. K., Pyo, C. W., Hur, S. S., et al. (2003). "No associations of CTLA-4 and ICAM-1 polymorphisms with psoriasis in the Korean population." *J Dermatol Sci* **33**(1): 75-7.
- Kingo, K., Koks, S., Nikopensius, T., et al. (2004). "Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis." *Genes Immun* **5**(2): 117-21.
- Kingo, K., Koks, S., Silm, H., et al. (2003). "IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis." *Genes Immun* **4**(6): 455-7.
- Kingo, K., Mossner, R., Koks, S., et al. (2007). "Association analysis of IL19, IL20 and IL24 genes in palmoplantar pustulosis." *Br J Dermatol* **156**(4): 646-52.
- Kingo, K., Mossner, R., Traks, T., et al. (2010). "Further association analysis of chr 6q22-24 suggests a role of IL-20RA polymorphisms in psoriasis." *J Dermatol Sci* **57**(1): 71-3.
- Ko, J. M., Gottlieb, A. B. and Kerbleski, J. F. (2009). "Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases." *J Dermatolog Treat* **20**(2): 100-8.
- Kochi, Y., Yamada, R., Suzuki, A., et al. (2005). "A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities." *Nat Genet* **37**(5): 478-85.
- Koks, S., Kingo, K., Ratsep, R., et al. (2004). "Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis." *Genes Immun* **5**(8): 662-7.
- Koks, S., Kingo, K., Vabrit, K., et al. (2005). "Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis." *Genes Immun* **6**(5): 407-15.
- Kozhebaeva Zh, M., Gra, O. A., Fadeev, V. S., et al. (2009). "[Association of NAT2 polymorphism with risks to develop psoriasis and various dermatological diseases in Moscow population]." *Mol Biol (Mosk)* **43**(1): 62-76.
- Kramer, U., Illig, T., Grune, T., et al. (2007). "Strong associations of psoriasis with antigen processing LMP and transport genes TAP differ by gender and phenotype." *Genes Immun* **8**(6): 513-7.

- Krueger, J. G., Fretzin, S., Suarez-Farinas, M., et al. (2012). "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* **130**(1): 145-54 e9.
- Kuuliala, K., Orpana, A., Leirisalo-Repo, M., et al. (2006). "Polymorphism at position +896 of the toll-like receptor 4 gene interferes with rapid response to treatment in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **65**(9): 1241-3.
- Kyogoku, C., Langefeld, C. D., Ortmann, W. A., et al. (2004). "Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE." *Am J Hum Genet* **75**(3): 504-7.
- Kyogoku, C., Tsuchiya, N., Matsuta, K., et al. (2002). "Studies on the association of Fc gamma receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in the Japanese: evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A." *Genes Immun* **3**(8): 488-93.
- Lakatos, P. L., Szamosi, T., Szilvasi, A., et al. (2008). "ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients." *Dig Liver Dis* **40**(11): 867-73.
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., et al. (2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome." *Nature* **409**(6822): 860-921.
- Lee, J. H., Cho, E. Y., Namkung, J. H., et al. (2008). "Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the VEGF receptor 3 gene and the haplotype GC in the VEGFA gene are associated with psoriasis in Koreans." *J Invest Dermatol* **128**(6): 1599-603.
- Lee, Y. A., Ruschendorf, F., Windemuth, C., et al. (2000). "Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13." *Am J Hum Genet* **67**(4): 1020-4.
- Lee, Y. H., Bae, S. C., Choi, S. J., et al. (2012). "Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis." *Mol Biol Rep* **39**(1): 81-7.
- Lee, Y. H., Ji, J. D., Bae, S. C., et al. (2010). "Associations between tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) -308 and -238 G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNF-alpha blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update." *J Rheumatol* **37**(4): 740-6.
- Lee, Y. H. and Song, G. G. (2013). "Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis." *Immunol Invest* **42**(8): 726-36.
- Lembo, S., Capasso, R., Balato, A., et al. (2014). "MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy." *J Dermatolog Treat* **25**(1): 83-6.
- Lewontin, R. C. (1964). "The Interaction of Selection and Linkage. I. General Considerations; Heterotic Models." *Genetics* **49**(1): 49-67.
- Li, C., Wang, G., Gao, Y., et al. (2007). "TNF-alpha gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis." *J Invest Dermatol* **127**(8): 1886-92.
- Li, Y. and Begovich, A. B. (2009). "Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis." *Semin Immunol* **21**(6): 318-27.
- Li, Y., Chang, M., Schrodi, S. J., et al. (2008). "The 5q31 variants associated with psoriasis and Crohn's disease are distinct." *Hum Mol Genet* **17**(19): 2978-85.
- Li, Y., Liao, W., Cargill, M., et al. (2010). "Carriers of rare missense variants in IFIH1 are protected from psoriasis." *J Invest Dermatol* **130**(12): 2768-72.
- Li, Y., Liao, W., Chang, M., et al. (2009). "Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22." *J Invest Dermatol* **129**(3): 629-34.
- Lin, Z., Nelson, L., Franke, A., et al. (2010). "OCTN1 variant L503F is associated with familial and sporadic inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* **4**(2): 132-8.
- Lipsky, P. E. (2010). Harrison's Rheumatology. *Rheumatoid Arthritis*. A. Fauci and C. Langford, Mc Graw-Hill. **Chapter 5**.

- Liu, C., Batliwalla, F., Li, W., et al. (2008). "Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis." *Mol Med* **14**(9-10): 575-81.
- Liu, R., Xu, N., Wang, X., et al. (2012). "Influence of MIF, CD40, and CD226 polymorphisms on risk of rheumatoid arthritis." *Mol Biol Rep* **39**(6): 6915-22.
- Liu, Y., Helms, C., Liao, W., et al. (2008). "A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci." *PLoS Genet* **4**(3): e1000041.
- Lodolce, J. P., Kolodziej, L. E., Rhee, L., et al. (2010). "African-derived genetic polymorphisms in TNFAIP3 mediate risk for autoimmunity." *J Immunol* **184**(12): 7001-9.
- Long, C. C., Finlay, A. Y. and Averill, R. W. (1992). "The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g." *Arch Dermatol* **128**(8): 1129-30.
- Long, F., Sun, C., Deng, D., et al. (2004). "TNF-238A is associated with juvenile onset psoriasis in patients of Han population in Southwest China." *J Dermatol Sci* **36**(2): 109-11.
- Lopez-Robles, A., Queiro, R., Alperi, M., et al. (2012). "Psoriasis and psoriasiform lesions induced by TNFalpha antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain." *Rheumatol Int* **32**(12): 3779-83.
- López-Robles, A., Queiro, R., Alperi, M., et al. (2012). "Psoriasis and psoriasiform lesions induced by TNFalpha antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain." *Rheumatol Int* **32**(12): 3779-83.
- Louis, E., Franchimont, D., Piron, A., et al. (1998). "Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans." *Clin Exp Immunol* **113**(3): 401-6.
- Lu, X., Guo, J., Zhou, X., et al. (2011). "Deletion of LCE3C_LCE3B is associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population." *Ann Rheum Dis* **70**(9): 1648-51.
- Lu, Y., Kane, S., Chen, H., et al. (2013). "The role of 39 psoriasis risk variants on age of psoriasis onset." *ISRN Dermatol* **2013**: 203941.
- Luszczek, W., Majorczyk, E., Nockowski, P., et al. (2008). "Distribution of the CTLA-4 single nucleotide polymorphisms CT60G>A and +49A>G in psoriasis vulgaris patients and control individuals from a Polish Caucasian population." *Int J Immunogenet* **35**(1): 51-5.
- Lysell, J., Padyukov, L., Kockum, I., et al. (2013). "Genetic association with ERAP1 in psoriasis is confined to disease onset after puberty and not dependent on HLA-C*06." *J Invest Dermatol* **133**(2): 411-7.
- Maalmi, H., Beraies, A., Charad, R., et al. (2014). "IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia." *J Asthma* **51**(4): 348-54.
- Mabuchi, T., Ota, T., Manabe, Y., et al. (2014). "HLA-C*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese." *J Dermatol* **41**(8): 697-704.
- Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al. (2008). "HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir." *N Engl J Med* **358**(6): 568-79.
- Manolio, T. A., Brooks, L. D. and Collins, F. S. (2008). "A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease." *J Clin Invest* **118**(5): 1590-605.
- Manolova, I., Ivanova, M., Stoilov, R., et al. (2014). "Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis." *Biotechnol Biotechnol Equip* **28**(6): 1108-1114.
- Marinou, I., Till, S. H., Moore, D. J., et al. (2008). "Lack of association or interactions between the IL-4, IL-4Ralpha and IL-13 genes, and rheumatoid arthritis." *Arthritis Res Ther* **10**(4): R80.
- Marquez, A., Hernandez-Rodriguez, J., Cid, M. C., et al. (2014). "Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility." *Ann Rheum Dis* **73**(9): 1742-5.
- Marquez, A., Orozco, G., Martinez, A., et al. (2009). "Novel association of the interleukin 2-interleukin 21 region with inflammatory bowel disease." *Am J Gastroenterol* **104**(8): 1968-75.

- Martinez-Borra, J., González, S., Santos-Juanes, J., et al. (2003). "Psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis share a 100 kb susceptibility region telomeric to HLA-C." *Rheumatology (Oxford)* **42**(9): 1089-92.
- Mascheretti, S., Hampe, J., Kuhbacher, T., et al. (2002). "Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab." *Pharmacogenomics J* **2**(2): 127-36.
- Masouri, S., Stefanaki, I., Kypreou, K. P., et al. (2014). "Replication of risk variants for psoriasis in a Southern European case-control study: correlation with clinical subphenotypes." *Br J Dermatol*: [EPud Ahead of Print].
- Mathews, C. and Van Holde, K. E. (2002). "Bioquímica 2º Edición." *McGraw-Hill/Interamericana, Madrid*.
- Mathur, A. and Michalowicz, B. S. (1997). "Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases." *Crit Rev Oral Biol Med* **8**(1): 76-89.
- Matsukura, H., Ikeda, S., Yoshimura, N., et al. (2008). "Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* **27**(9): 765-70.
- Miceli-Richard, C., Comets, E., Verstuyft, C., et al. (2008). "A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **67**(4): 478-84.
- Morales-Lara, M. J., Canete, J. D., Torres-Moreno, D., et al. (2012). "Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis." *Joint Bone Spine* **79**(6): 591-6.
- Mossner, R., Kingo, K., Kleensang, A., et al. (2005). "Association of TNF -238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris." *J Invest Dermatol* **124**(1): 282-4.
- Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., et al. (2011). "Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus." *Arch Dermatol Res* **303**(1): 1-10.
- Mugnier, B., Balandraud, N., Darque, A., et al. (2003). "Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **48**(7): 1849-52.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., et al. (1986). "Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction." *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **51 Pt 1**: 263-73.
- Munir, S., ber Rahman, S., Rehman, S., et al. (2015). "Association analysis of GWAS and candidate gene loci in a Pakistani population with psoriasis." *Mol Immunol* **64**(1): 190-4.
- Musone, S. L., Taylor, K. E., Nititham, J., et al. (2011). "Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases." *Genes Immun* **12**(3): 176-82.
- Nair, R. P., Duffin, K. C., Helms, C., et al. (2009). "Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways." *Nat Genet* **41**(2): 199-204.
- Nair, R. P., Ruether, A., Stuart, P. E., et al. (2008). "Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis." *J Invest Dermatol* **128**(7): 1653-61.
- Nair, R. P., Stuart, P. E., Kullavanijaya, P., et al. (2010). "Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics." *Arch Dermatol Res* **302**(2): 139-43.
- Navarro-Hernandez, R. E., Oregon-Romero, E., Vazquez-Del Mercado, M., et al. (2009). "Expression of ICAM1 and VCAM1 serum levels in rheumatoid arthritis clinical activity. Association with genetic polymorphisms." *Dis Markers* **26**(3): 119-26.
- Navarro, R. and Daudén, E. (2014). "Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- alpha therapy." *Actas Dermosifiliogr* **105**(8): 752-61.
- Neale, B. M. (2008). "Statistical Genetics: Gene Mapping Through Linkage and Association." *Taylor & Francis Group*: 574.
- Nedoszytko, B., Szczerkowska-Dobosz, A., Zablotna, M., et al. (2007). "Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population." *Br J Dermatol* **157**(1): 165-7.

- Nemec, P., Goldbergova, M., Swobodnik, T., et al. (2006). "[Polymorphism of gene promotor region for MMP-2 in rheumatoid arthritis]." *Vnitr Lek* **52**(4): 348-54.
- Nemec, P., Pavkova-Goldbergova, M., Stouracova, M., et al. (2008). "Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the Czech population." *Clin Rheumatol* **27**(1): 59-65.
- Nemetz, A., Nosti-Escanilla, M. P., Molnar, T., et al. (1999). "IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease." *Immunogenetics* **49**(6): 527-31.
- Nestle, F. O., Conrad, C., Tun-Kyi, A., et al. (2005). "Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production." *J Exp Med* **202**(1): 135-43.
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H. and Barker, J. (2009). "Psoriasis." *N Engl J Med* **361**(5): 496-509.
- Nguyen, K., Vleugels, R. A., Velez, N. F., et al. (2013). "Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor alpha therapy." *J Clin Rheumatol* **19**(7): 377-81.
- Nikamo, P., Cheuk, S., Lysell, J., et al. (2014). "Genetic variants of the IL22 promoter associate to onset of psoriasis before puberty and increased IL-22 production in T cells." *J Invest Dermatol* **134**(6): 1535-41.
- Nishio, S., Yamamoto, T., Kaneko, K., et al. (2009). "Pharmacokinetic study and Fcgamma receptor gene analysis in two patients with rheumatoid arthritis controlled by low-dose infliximab." *Mod Rheumatol* **19**(3): 329-33.
- Nistor, I., Nair, R. P., Stuart, P., et al. (2005). "Protein tyrosine phosphatase gene PTPN22 polymorphism in psoriasis: lack of evidence for association." *J Invest Dermatol* **125**(2): 395-6.
- Nograles, K. E. and Krueger, J. G. (2011). "Anti-cytokine therapies for psoriasis." *Exp Cell Res* **317**(9): 1293-300.
- Nuñez, C., Dema, B., Cenit, M. C., et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* **9**(4): 289-93.
- O'Rielly, D. D. and Rahman, P. (2009). "Evaluation for psoriatic arthritis in dermatology clinics." *J Cutan Med Surg* **13 Suppl 2**: S88-92.
- O'Rielly, D. D. and Rahman, P. (2011). "Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis." *Nat Rev Rheumatol* **7**(12): 718-32.
- O'Rielly, D. D. and Rahman, P. (2011). "Pharmacogenetics of psoriasis." *Pharmacogenomics* **12**(1): 87-101.
- Oka, A., Mabuchi, T., Ikeda, S., et al. (2013). "IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis." *Immunogenetics* **65**(11): 823-8.
- Okada, Y., Mori, M., Yamada, R., et al. (2008). "SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis." *J Rheumatol* **35**(9): 1723-8.
- Ongaro, A., De Mattei, M., Pellati, A., et al. (2008). "Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis?" *Rheumatol Int* **28**(9): 901-8.
- Oudot, T., Lesueur, F., Guedj, M., et al. (2009). "An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders." *J Invest Dermatol* **129**(11): 2637-45.
- Ozeki, T., Furuya, Y., Nagano, C., et al. (2006). "Analysis of linkage between lymphotoxin alpha haplotype and polymorphisms in 5'-flanking region of tumor necrosis factor alpha gene associated with efficacy of infliximab for Crohn's disease patients." *Mutat Res* **602**(1-2): 170-4.
- Padyukov, L., Lampa, J., Heimbürger, M., et al. (2003). "Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **62**(6): 526-9.
- Panes, J. and Salas, A. (2009). "Mechanisms underlying the beneficial effects of stem cell therapies for inflammatory bowel diseases." *Gut* **58**(7): 898-900.
- Papp, K. A., Leonardi, C., Menter, A., et al. (2012). "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." *N Engl J Med* **366**(13): 1181-9.

- Paradowska-Gorycka, A., Wojtecka-Lukasik, E., Trefler, J., et al. (2010). "Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA)." *Scand J Immunol* **72**(2): 134-41.
- Pare, G., Chasman, D. I., Kellogg, M., et al. (2008). "Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women." *PLoS Genet* **4**(7): e1000118.
- Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., et al. (2013). "Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence." *J Invest Dermatol* **133**(2): 377-85.
- Park, J. H., Kim, Y. J., Park, B. L., et al. (2009). "Lack of association between interleukin 23 receptor gene polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility." *Rheumatol Int* **29**(7): 781-6.
- Paul, C., Lacour, J. P., Tedremets, L., et al. (2015). "Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE)." *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29**(6): 1082-90.
- Peddle, L., Butt, C., Snelgrove, T., et al. (2005). "Interleukin (IL) 1alpha, IL1beta, IL receptor antagonist, and IL10 polymorphisms in psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **64**(7): 1093-4.
- Pedrosa, E., Carretero-Iglesia, L., Boada, A., et al. (2011). "CCL4L polymorphisms and CCL4/CCL4L serum levels are associated with psoriasis severity." *J Invest Dermatol* **131**(9): 1830-7.
- Pelteková, V. D., Wintle, R. F., Rubin, L. A., et al. (2004). "Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease." *Nat Genet* **36**(5): 471-5.
- Peters, B. P., Weissman, F. G. and Gill, M. A. (2000). "Pathophysiology and treatment of psoriasis." *Am J Health Syst Pharm* **57**(7): 645-59; quiz 660-1.
- Pierik, M., Vermeire, S., Steen, K. V., et al. (2004). "Tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab." *Aliment Pharmacol Ther* **20**(3): 303-10.
- Plenge, R. M., Cotsapas, C., Davies, L., et al. (2007). "Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis." *Nat Genet* **39**(12): 1477-82.
- Potter, C., Cordell, H. J., Barton, A., et al. (2010). "Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF{ κ }B signalling pathways." *Ann Rheum Dis* **69**(7): 1315-20.
- Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., et al. (2013a). "Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases." *Pharmacogenomics J* **13**(4): 297-305.
- Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., et al. (2013b). "Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs." *Autoimmune Dis* **2013**: 613086.
- Prieto-Pérez, R., Cabaleiro, T., Daudén, E., et al. (2013c). "Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis." *Pharmacogenomics* **14**(13): 1623-34.
- Prieto-Pérez, R., Solano-Lopez, G., Cabaleiro, T., et al. (2015). "New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study." *Br J Dermatol* **172**(5): 1432-5.
- Puig, L., Bordas, X., Carrascosa, J. M., et al. (2009). "[Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]." *Actas Dermosifiliogr* **100**(4): 277-86.
- Puig, L., Carrascosa, J. M., Carretero, G., et al. (2013). "Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology." *Actas Dermosifiliogr* **104**(8): 694-709.
- Pyo, C. W., Hur, S. S., Kim, Y. K., et al. (2003). "Association of TAP and HLA-DM genes with psoriasis in Koreans." *J Invest Dermatol* **120**(4): 616-22.
- Qiu, Z. X., Zhang, K., Qiu, X. S., et al. (2013). "CD226 Gly307Ser association with multiple autoimmune diseases: a meta-analysis." *Hum Immunol* **74**(2): 249-55.

- Quaranta, M., Burden, A. D., Griffiths, C. E., et al. (2009). "Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes." *Genes Immun* **10**(7): 654-8.
- Radstake, T. R., Franke, B., Hanssen, S., et al. (2004). "The Toll-like receptor 4 Asp299Gly functional variant is associated with decreased rheumatoid arthritis disease susceptibility but does not influence disease severity and/or outcome." *Arthritis Rheum* **50**(3): 999-1001.
- Raelson, J. V., Little, R. D., Ruether, A., et al. (2007). "Genome-wide association study for Crohn's disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci." *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(37): 14747-52.
- Rahman, P., Bartlett, S., Siannis, F., et al. (2003). "CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis." *Am J Hum Genet* **73**(3): 677-81.
- Rahman, P., Inman, R. D., Gladman, D. D., et al. (2008). "Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis." *Arthritis Rheum* **58**(4): 1020-5.
- Rahman, P., Inman, R. D., Maksymowych, W. P., et al. (2009). "Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis." *J Rheumatol* **36**(1): 137-40.
- Rahman, P., Roslin, N. M., Pellett, F. J., et al. (2011). "High resolution mapping in the major histocompatibility complex region identifies multiple independent novel loci for psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **70**(4): 690-4.
- Rahman, P., Siannis, F., Butt, C., et al. (2006). "TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis." *Ann Rheum Dis* **65**(7): 919-23.
- Rahman, P., Sun, S., Peddle, L., et al. (2006). "Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis." *Arthritis Rheum* **54**(7): 2321-5.
- Ramírez, J., Fernández-Sueiro, J. L., Lopez-Mejias, R., et al. (2012). "FCGR2A/CD32A and FCGR3A/CD16A variants and EULAR response to tumor necrosis factor-alpha blockers in psoriatic arthritis: a longitudinal study with 6 months of followup." *J Rheumatol* **39**(5): 1035-41.
- Ravindran, J. S., Owen, P., Lagan, A., et al. (2004). "Interleukin 1alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **43**(1): 22-6.
- Raychaudhuri, S., Remmers, E. F., Lee, A. T., et al. (2008). "Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis." *Nat Genet* **40**(10): 1216-23.
- Raychaudhuri, S. P., Nguyen, C. T., Raychaudhuri, S. K., et al. (2009). "Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents." *Autoimmun Rev* **9**: 67-81.
- Read, S., Greenwald, R., Izcue, A., et al. (2006). "Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo." *J Immunol* **177**(7): 4376-83.
- Reich, K., Huffmeier, U., König, I. R., et al. (2007). "TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele." *Arthritis Rheum* **56**(6): 2056-64.
- Reich, K., Mossner, R., König, I. R., et al. (2002). "Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset." *J Invest Dermatol* **118**(1): 155-63.
- Reich, K., Westphal, G., Schulz, T., et al. (1999). "Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis." *J Invest Dermatol* **113**(2): 214-20.
- Repnik, K. and Potocnik, U. (2010). "CTLA4 CT60 single-nucleotide polymorphism is associated with Slovenian inflammatory bowel disease patients and regulates expression of CTLA4 isoforms." *DNA Cell Biol* **29**(10): 603-10.
- Rich, P., Sigurgeirsson, B., Thaci, D., et al. (2013). "Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study." *Br J Dermatol* **168**(2): 402-11.
- Rioux, J. D., Daly, M. J., Silverberg, M. S., et al. (2001). "Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease." *Nat Genet* **29**(2): 223-8.

- Rioux, J. D., Xavier, R. J., Taylor, K. D., et al. (2007). "Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis." *Nat Genet* **39**(5): 596-604.
- Roberson, E. D. and Bowcock, A. M. (2010). "Psoriasis genetics: breaking the barrier." *Trends Genet* **26**(9): 415-23.
- Rongioletti, F., Burlando, M. and Parodi, A. (2010). "Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis." *Am J Clin Dermatol* **11 Suppl 1**: 35-7.
- Ronpirin, C., Tencmnao, T. and Wongpiyabovorn, J. (2010). "Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population." *Genet Mol Res* **9**(1): 208-14.
- Rooryck, C., Barnetche, T., Richez, C., et al. (2008). "Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy." *Clin Exp Rheumatol* **26**(2): 340-2.
- Russell, A. I., Cunninghame Graham, D. S., Shepherd, C., et al. (2004). "Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus." *Hum Mol Genet* **13**(1): 137-47.
- Ryan, C., Kelleher, J., Fagan, M. F., et al. (2014). "Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of psoriasis." *Clin Exp Dermatol* **39**(4): 519-24.
- Ryan, C., Renfro, L., Collins, P., et al. (2010). "Clinical and genetic predictors of response to narrowband ultraviolet B for the treatment of chronic plaque psoriasis." *Br J Dermatol* **163**(5): 1056-63.
- Safrany, E., Szell, M., Csongei, V., et al. (2011). "Polymorphisms of the IL23R Gene Are Associated with Psoriasis but not with Immunoglobulin A Nephropathy in a Hungarian Population." *Inflammation* **34**(6):603-8.
- Saitoh, T., Tsukamoto, N., Koiso, H., et al. (2011). "Interleukin-17F gene polymorphism in patients with chronic immune thrombocytopenia." *Eur J Haematol* **87**(3): 253-8.
- Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Shimizu, J., et al. (2001). "Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance." *Immunol Rev* **182**: 18-32.
- Saraiva, A. M., Alves e Silva, M. R., Correia Silva Jde, F., et al. (2013). "Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis." *Hum Immunol* **74**(2): 207-14.
- Schafer, P. (2012). "Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis." *Biochem Pharmacol* **83**(12): 1583-90.
- Schmeling, H. and Horneff, G. (2007). "Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis." *Rheumatol Int* **27**(4): 383-6.
- Schon, M. P. and Boehncke, W. H. (2005). "Psoriasis." *N Engl J Med* **352**(18): 1899-912.
- Schroder, N. W. and Schumann, R. R. (2005). "Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease." *Lancet Infect Dis* **5**(3): 156-64.
- Schrodi, S. J. (2008). "Genome-wide association scan in psoriasis: new insights into chronic inflammatory disease." *Expert Rev Clin Immunol* **4**(5): 565-71.
- Seddighzadeh, M., Korotkova, M., Källberg, H., et al. (2010). "Evidence for interaction between 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A and MHC type II molecules in the development of rheumatoid arthritis" *Eur J Hum Genet* **18**(7): 821-826.
- Seitz, M., Wirthmuller, U., Moller, B., et al. (2007). "The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients." *Rheumatology (Oxford)* **46**(1): 93-6.
- Senturk, N., Kara, N., Aydin, F., et al. (2006). "Association of eNOS gene polymorphism (Glu298Asp) with psoriasis." *J Dermatol Sci* **44**(1): 52-5.
- Settin, A., Hassan, H., El-Baz, R., et al. (2009). "Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt." *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* **18**(3): 105-12.
- Sfikakis, P. P., Iliopoulos, A., Elezoglou, A., et al. (2005). "Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction." *Arthritis Rheum* **52**(8): 2513-8.

- Shale, M. and Ghosh, S. (2009). "Learning the lessons of antitumour necrosis factor therapy-associated psoriasis." *Can J Gastroenterol* **23**(10): 674-6.
- Shen, Z., Chen, L., Hao, F., et al. (2010). "Intron-1 rs3761548 is related to the defective transcription of Foxp3 in psoriasis through abrogating E47/c-Myb binding." *J Cell Mol Med* **14**(1-2): 226-41.
- Sherlock, M. E., Walters, T., Tabbers, M. M., et al. (2013). "Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **56**(5): 512-8.
- Shetty, A. and Forbes, A. (2002). "Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease." *Am J Pharmacogenomics* **2**(4): 215-21.
- Shibata, S., Saeki, H., Tsunemi, Y., et al. (2009). "IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population." *J Dermatol Sci* **53**(2): 163-5.
- Silverberg, M. S., Cho, J. H., Rioux, J. D., et al. (2009). "Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study." *Nat Genet* **41**(2): 216-20.
- Sivamani, R. K., Correa, G., Ono, Y., et al. (2010). "Biological therapy of psoriasis." *Indian J Dermatol* **55**(2): 161-70.
- Smith, R. L., Warren, R. B., Eyre, S., et al. (2008). "Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort." *J Invest Dermatol* **128**(5): 1325-7.
- Smyth, D. J., Howson, J. M., Payne, F., et al. (2006). "Analysis of polymorphisms in 16 genes in type 1 diabetes that have been associated with other immune-mediated diseases." *BMC Med Genet* **7**: 20.
- Snir, O., Hesselberg, E., Amoudruz, P., et al. (2013). "Genetic variation in the serotonin receptor gene affects immune responses in rheumatoid arthritis." *Genes Immun* **14**(2): 83-9.
- Solé, X., Guino, E., Valls, J., et al. (2006). "SNPStats: a web tool for the analysis of association studies." *Bioinformatics* **22**(15): 1928-9.
- Strange, A., Capon, F., Spencer, C. C., et al. (2010). "A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1." *Nat Genet* **42**(11): 985-90.
- Stuart, P. E., Nair, R. P., Ellinghaus, E., et al. (2010). "Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci." *Nat Genet* **42**(11): 1000-4.
- Sun, C., Mathur, P., Dupuis, J., et al. (2006). "Peptidoglycan recognition proteins Pglyrp3 and Pglyrp4 are encoded from the epidermal differentiation complex and are candidate genes for the Psors4 locus on chromosome 1q21." *Hum Genet* **119**(1-2): 113-25.
- Sun, L. D., Cheng, H., Wang, Z. X., et al. (2010). "Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population." *Nat Genet* **42**(11): 1005-9.
- Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., et al. (2009). "IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy." *Nat Genet* **41**(10): 1100-4.
- Suzuki, A., Yamada, R., Chang, X., et al. (2003). "Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis." *Nat Genet* **34**(4): 395-402.
- Suzuki, T., Ikari, K., Kawaguchi, Y., et al. (2013). "Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients." *Mod Rheumatol* **23**(1): 200-2.
- Suzuki, T., Tsutsumi, A., Suzuki, H., et al. (2008). "Tristetraprolin (TTP) gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals." *Mod Rheumatol* **18**(5): 472-9.
- Takata, Y., Inoue, H., Sato, A., et al. (2008). "Replication of reported genetic associations of PADI4, FCRL3, SLC22A4 and RUNX1 genes with rheumatoid arthritis: results of an independent Japanese population and evidence from meta-analysis of East Asian studies." *J Hum Genet* **53**(2): 163-73.

- Talamonti, M., Botti, E., Galluzzo, M., et al. (2013). "Pharmacogenetics of Psoriasis: HLACw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to IL12/23 blocker ustekinumab." *Br J Dermatol* **169**(2): 458-63.
- Tang, H., Jin, X., Li, Y., et al. (2014). "A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis." *Nat Genet* **46**(1): 45-50.
- Taylor, C., Burns, D. A. and Wiselka, M. J. (2000). "Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C." *Postgrad Med J* **76**(896): 365-7.
- Taylor, K. D., Plevy, S. E., Yang, H., et al. (2001). "ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease." *Gastroenterology* **120**(6): 1347-55.
- Tejasvi, T., Stuart, P. E., Chandran, V., et al. (2012). "TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis." *J Invest Dermatol* **132**: 596-600.
- Tillack, C., Ehmann, L. M., Friedrich, M., et al. (2014). "Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-gamma-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment." *Gut* **63**(4): 567-77.
- Tokuhiro, S., Yamada, R., Chang, X., et al. (2003). "An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis." *Nat Genet* **35**(4): 341-8.
- Tolusso, B., Pietrapertosa, D., Morelli, A., et al. (2006). "IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy." *Pharmacogenomics* **7**(5): 683-95.
- Tsunemi, Y., Saeki, H., Nakamura, K., et al. (2002). "Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris." *J Dermatol Sci* **30**(2): 161-6.
- Turner, S., Armstrong, L. L., Bradford, Y., et al. (2011). "Quality control procedures for genome-wide association studies." *Curr Protoc Hum Genet* **Chapter 1**: Unit1 19.
- Tutton, R. (2014). "Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: what do they tell us?" *Pharmacogenomics* **15**(3): 297-304.
- Tutuncu, Z., Kavanaugh, A., Zvaifler, N., et al. (2005). "Fcgamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents." *Arthritis Rheum* **52**(9): 2693-6.
- Ursini, F., Naty, S., Russo, E., et al. (2013). "Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review." *J Pharmacol Pharmacother* **4**: S29-S32.
- Van der Heide, F., Nolte, I. M., Kleibeuker, J. H., et al. (2010). "Differences in genetic background between active smokers, passive smokers, and non-smokers with Crohn's disease." *Am J Gastroenterol* **105**(5): 1165-72.
- Varade, J., Ramon Lamas, J., Rodriguez, L., et al. (2009). "IL23R and IL12B genes: susceptibility analysis in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **68**(7): 1230-2.
- Vasilopoulos, Y., Manolika, M., Zafiriou, E., et al. (2012). "Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population." *Mol Diagn Ther* **16**(1): 29-34.
- Vasku, A., Bienertova-Vasku, J., Izakovicova-Holla, L., et al. (2013). "Polymorphisms in HLA-related genes and psoriasis heredity in patients with psoriasis." *Int J Dermatol* **52**(8): 960-5.
- Vasku, V., Bienertova-Vasku, J., Necas, M., et al. (2009). "MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis." *Clin Exp Med* **9**(4): 327-31.
- Vasku, V., Vasku, A., Izakovicova Holla, L., et al. (2000). "Polymorphisms in inflammation genes (angiotensinogen, TAP1 and TNF-beta) in psoriasis." *Arch Dermatol Res* **292**(11): 531-4.

- Vasku, V., Vasku, A., Tschoplova, S., et al. (2002). "Genotype association of C(-735)T polymorphism in matrix metalloproteinase 2 gene with G(8002)A endothelin 1 gene with plaque psoriasis." *Dermatology* **204**(4): 262-5.
- Veal, C. D., Clough, R. L., Barber, R. C., et al. (2001). "Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci." *J Med Genet* **38**(1): 7-13.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., et al. (2001). "The sequence of the human genome." *Science* **291**(5507): 1304-51.
- Viken, M. K., Amundsen, S. S., Kvien, T. K., et al. (2005). "Association analysis of the 1858C>T polymorphism in the PTPN22 gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases." *Genes Immun* **6**(3): 271-3.
- Wang, A. H., Lam, W. J., Han, D. Y., et al. (2011). "The effect of IL-10 genetic variation and interleukin 10 serum levels on Crohn's disease susceptibility in a New Zealand population." *Hum Immunol* **72**(5): 431-5.
- Wang, H., Syrovets, T., Kess, D., et al. (2009). "Targeting NF-kappa B with a natural triterpenoid alleviates skin inflammation in a mouse model of psoriasis." *J Immunol* **183**(7): 4755-63.
- Wang, L., Yang, L., Gao, L., et al. (2008). "A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with psoriasis." *Int J Immunogenet* **35**(1): 45-9.
- Wang, S., Zhai, H., Su, Y., et al. (2014). "IL-17F but not IL-17A gene polymorphism confers risk to multiple sclerosis in a Chinese Han population." *J Neurol Sci* **342**(1-2): 133-6.
- Warren, R. B., Smith, R. L., Flynn, E., et al. (2011). "A systematic investigation of confirmed autoimmune loci in early-onset psoriasis reveals an association with IL2/IL21." *Br J Dermatol* **164**(3): 660-4.
- Watson, J. D. and Crick, F. H. (1953). "Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid." *Nature* **171**(4356): 737-8.
- Weger, W., Hofer, A., Wolf, P., et al. (2007). "The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and the endothelin -134 3A/4A gene polymorphisms in patients with chronic plaque psoriasis." *Exp Dermatol* **16**(12): 993-8.
- Weinberg, W. (1908). "Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jahresh. Verein f. vaterl. Naturk." *Wurtemberg* **64**(368-382).
- Wilkening, S., Chen, B., Bermejo, J. L., et al. (2009). "Is there still a need for candidate gene approaches in the era of genome-wide association studies?" *Genomics* **93**(5): 415-9.
- Włodarczyk, M., Sobolewska, A., Wojcik, B., et al. (2014). "Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor-alpha and selected cytokines in Crohn's disease patients." *World J Gastroenterol* **20**(22): 7019-26.
- Wolf, N., Quaranta, M., Prescott, N. J., et al. (2008). "Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease." *J Med Genet* **45**(2): 114-6.
- Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., et al. (2008). "Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients." *Am J Clin Dermatol* **9**(1): 1-14.
- Wongpiyabovorn, J., Hirankarn, N., Ruchusatsawat, K., et al. (2008). "Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis." *Clin Exp Dermatol* **33**(2): 186-9.
- Woolf, R. T. and Smith, C. H. (2010). "How genetic variation affects patient response and outcome to therapy for psoriasis." *Expert Rev Clin Immunol* **6**(6): 957-66.
- Wróbel, T., Gebura, K., Wysoczanska, B., et al. (2014). "IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia." *J Cancer Res Clin Oncol* **140**(9): 1551-5.
- Wu, J., Chen, F., Zhang, X., et al. (2009). "Association of MIF promoter polymorphisms with psoriasis in a Han population in northeastern China." *J Dermatol Sci* **53**(3): 212-5.
- Wu, J., Ren, X., Zhang, X., et al. (2010). "The vascular endothelial growth factor +405 G/C polymorphism in psoriasis." *J Dermatol Sci* **57**(1): 62-3.

- Wu, J. J. (2012). "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in psoriasis." *N Engl J Med* **367**(3): 274-5; author reply 275.
- Wu, Y., Lu, Z., Chen, Y., et al. (2010). "Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population." *Hum Immunol* **71**(12): 1255-8.
- Xing, J., Watkins, W. S., Shlien, A., et al. (2010). "Toward a more uniform sampling of human genetic diversity: a survey of worldwide populations by high-density genotyping." *Genomics* **96**(4): 199-210.
- Xu, L., Li, Y., Zhang, X., et al. (2011). "Deletion of LCE3C and LCE3B genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population." *Br J Dermatol* **165**(4): 882-7.
- Yamazaki, K., McGovern, D., Ragoussis, J., et al. (2005). "Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease." *Hum Mol Genet* **14**(22): 3499-506.
- Yamazaki, K., Takazoe, M., Tanaka, T., et al. (2004). "Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease." *J Hum Genet* **49**(12): 664-8.
- Yan, N., Yu, Y. L., Yang, J., et al. (2012). "Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases." *Autoimmunity* **45**(7): 533-9.
- Yen, J. H. (2004). "Cytochrome p450 1A1 gene polymorphisms in patients with psoriatic arthritis." *Scand J Rheumatol* **33**(1): 19-23.
- Young, H. S., Summers, A. M., Bhushan, M., et al. (2004). "Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset." *J Invest Dermatol* **122**(1): 209-15.
- Young, H. S., Summers, A. M., Read, I. R., et al. (2006). "Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis." *J Invest Dermatol* **126**(2): 453-9.
- Yu, X., Wiecek, S., Franke, A., et al. (2009). "Association of UCP2 -866 G/A polymorphism with chronic inflammatory diseases." *Genes Immun* **10**(6): 601-5.
- Zenz, R., Eferl, R., Kenner, L., et al. (2005). "Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins." *Nature* **437**(7057): 369-75.
- Zervou, M. I., Castro-Giner, F., Sidiropoulos, P., et al. (2010). "The protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 R620W polymorphism does not confer susceptibility to psoriasis in the genetic homogeneous population of Crete." *Genet Test Mol Biomarkers* **14**(1): 107-11.
- Zervou, M. I., Goulielmos, G. N., Castro-Giner, F., et al. (2009). "STAT4 gene polymorphism is associated with psoriasis in the genetically homogeneous population of Crete, Greece." *Hum Immunol* **70**(9): 738-41.
- Zhang, J., Zhang, Y., Jin, J., et al. (2011). "The -1082A/G polymorphism in the Interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis." *Cytokine* **56**(2): 351-5.
- Zhang, P., Zhao, M., Liang, G., et al. (2013). "Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris." *J Autoimmun* **41**: 17-24.
- Zhang, X., Fei, Z., Wan, J., et al. (2011). "Association analysis of BANK1 gene with psoriasis in Southern Han Chinese." *Int J Immunogenet* **38**(6): 507-12.
- Zhang, X., Yu, P., Wang, Y., et al. (2013). "Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population." *Inflamm Res* **62**(8): 743-50.
- Zhang, X. J. (2009). "Enlightenment from genome-wide association study to genetics of psoriasis." *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **38**(4): 333-7.
- Zhang, X. J., Huang, W., Yang, S., et al. (2009). "Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21." *Nat Genet* **41**(2): 205-10.
- Zhang, X. J., Yan, K. L., Wang, Z. M., et al. (2007). "Polymorphisms in interleukin-15 gene on chromosome 4q31.2 are associated with psoriasis vulgaris in Chinese population." *J Invest Dermatol* **127**(11): 2544-51.

- Zhang, Y., Zhang, H., Huang, Y., et al. (2014). "Human leukocyte antigen (HLA)-C polymorphisms are associated with a decreased risk of rheumatoid arthritis." *Mol Biol Rep* **41**(6): 4103-8.
- Zhao, J., Wei, J., Mialki, R. K., et al. (2012). "F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation." *Nat Immunol* **13**(7): 651-8.
- Zheng, H. F., Zhang, C., Sun, L. D., et al. (2010). "A single nucleotide polymorphism of MHC region is associated with subphenotypes of Psoriasis in Chinese population." *J Dermatol Sci* **59**(1): 50-2.
- Zheng, H. F., Zuo, X. B., Lu, W. S., et al. (2011). "Variants in MHC, LCE and IL12B have epistatic effects on psoriasis risk in Chinese population." *J Dermatol Sci* **61**(2): 124-8.
- Zhernakova, A., Alizadeh, B. Z., Bevova, M., et al. (2007). "Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases." *Am J Hum Genet* **81**(6): 1284-8.
- Zhu, K. J., Zhu, C. Y., Shi, G., et al. (2013). "Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis." *Rheumatol Int* **33**(7): 1785-90.
- Zulfiqar, F., Hozo, I., Rangarajan, S., et al. (2013). "Genetic Association of Peptidoglycan Recognition Protein Variants with Inflammatory Bowel Disease." *PLoS One* **8**(6): e67393.

ANEXOS

Tabla S1. Polimorfismos asociados con la psoriasis y relacionados con el sistema inmune. Adaptada de Prieto-Pérez et al. 2013b.

GEN	FUNCIÓN*	SNP	MAF	ALELO	POBLACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
IL23R	Codifica una subunidad del receptor requerido para la señalización de la IL23A. Esta proteína se asocia con JAK2 y se une con el factor activador de la transcripción STAT3.	rs7530511	0,125	T	Caucásica, japonesa, china	(Cargill et al. 2007; García et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Li y Begovich 2009; Nair et al. 2010)
		rs2201841	0,275	C	Caucásica	(Nair et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010)
		rs11209026	0,067	A	Caucásica	(Cargill et al. 2007; García et al. 2008; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Huffmeier et al. 2009; Li y Begovich 2009; Julia et al. 2012)
		rs11465817	0,279	A	China	(Wu et al. 2010)
		rs1343152	0,357	C	China	(Wu et al. 2010)
		rs2066808	0,092	C	Caucásica	(Nair et al. 2009)
IL10	Codifica una citoquina producida por los monocitos y linfocitos que disminuye la expresión de citoquinas Th1 y bloquea la actividad de NF- κ B. Potencia la supervivencia y la proliferación de los linfocitos B, la producción de anticuerpos y regula la vía de señalización de JAK-STAT.	rs1800896	0,467	A	Caucásica, egipcia	(Craven et al. 2001; Settin et al. 2009)
TNFA	Codifica una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos. Está implicado en múltiples funciones como la proliferación celular, diferenciación y apoptosis.	rs1800629	0,217	A	Caucásica, egipcia, coreana	(Arias et al. 1997; Hohler et al. 1997; Louis et al. 1998; Reich et al. 1999; Kim et al. 2003; Mossner et al. 2005; Li et al. 2007; Nedoszytko et al. 2007; Settin et al. 2009)
		rs361525	0,131	A	Caucásica	(Arias et al. 1997; Hohler et al. 1997; Reich et al. 1999; Kaluza et al. 2000; Reich et al. 2002; Kim et al. 2003; Mossner et al. 2005; Li et al. 2007; Nedoszytko et al. 2007)
		rs1799724	0,158	A	Caucásica	(Vasilopoulos et al. 2012)
IL12B	Codifica una citoquina que se expresa por la activación de los macrófagos e induce el desarrollo de los linfocitos Th1.	rs6887695	0,217	T	Caucásica, china	(Cargill et al. 2007; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Li y Begovich 2009; Wu et al. 2010)
		rs3212227	0,225	C	Caucásica, japonesa, china	(Tsunemi et al. 2002; Capon et al. 2007; Cargill et al. 2007; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Huffmeier et al. 2009; Li y Begovich 2009; Nair et al. 2010; Zheng et al. 2011)
		rs2082412	0,225	A	Caucásica	(Nair et al. 2009)

GEN	FUNCIÓN*	SNP	MAF	ALELO	POBLACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
IL12B	Descrito en la página anterior.	rs2546890	0,438	G	Caucásica	(Ellinghaus et al. 2010)
GBP6	El interferón induce GBP que hidroliza GTP a GDP y GMP.	rs928655	0,288	G	Caucásica	(Liu et al. 2008)
IL6	Codifica una citoquina que induce respuestas inflamatorias a través del receptor alfa de la IL6 y la maduración de los linfocitos B.	rs1800795	0,467	G	Egipcia	(Settin et al. 2009)
IL13	Codifica una citoquina producida por los linfocitos Th2 involucrados en la maduración y diferenciación de los linfocitos B. La IL13 disminuye la actividad de los macrófagos e inhibe la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias.	rs20541	0,233	T	Caucásica	(Chang et al. 2008; Nair et al. 2009; Julia et al. 2012)
		rs848	0,242	T	Caucásica	(Chang et al. 2008)
		rs1800925	0,196	T	Caucásica	(Chang et al. 2008)
TNFAIP3	El TNF induce la expresión del TNFAIP3 e inhibe la activación del NF- κ B y la apoptosis mediada por el TNF. El TNFAIP3 está involucrado en la respuesta inmune e inflamatoria mediada por citoquinas.	rs610604	0,408	C	Caucásica	(Nair et al. 2009; Julia et al. 2012; Tejasvi et al. 2012)
		rs6920220	0,175	A	Caucásica	(Li y Begovich 2009; Nair et al. 2009; Musone et al. 2011)
		rs10499194	0,175	T	Caucásica	(Li y Begovich 2009; Nair et al. 2009; Musone et al. 2011)
		rs5029939	0,042	G	Caucásica	(Nair et al. 2009; Lodolce et al. 2010; Musone et al. 2011)
		rs2230926	0,027	G	Caucásica	(Tejasvi et al. 2012)
TNIP1	Codifica la proteína 1 de interacción con el TNFAIP3, el cual regula la activación del NF- κ B.	rs17728338	0,075	A	Caucásica	(Nair et al. 2009; Julia et al. 2012)
IL1RN	Esta proteína inhibe a la IL1 y modula la respuesta inmune.	rs397211	0,164	G	Caucásica	(Nair et al. 2009)
HLA-C	Las moléculas HLA de clase I presentan péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático durante la respuesta inmune.	rs12191877	0,125	T	Caucásica	(Feng et al. 2009; Nair et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010)
		rs10484554	0,135	T	Caucásica, china	(Liu et al. 2008; Zheng et al. 2010; Julia et al. 2012)
		rs1265181	0,258	C	China	(Zhang 2009; Zheng et al. 2010)
		rs3134792	0,111	G	Caucásica	(Capon et al. 2008)
NFκB1A	Codifica un miembro la familia de inhibidores del NF- κ B. Interactúa con dímeros de REL e inhibe los complejos NF- κ B/REL involucrados en la respuesta inflamatoria.	rs2145623	0,290	C	Caucásica	(Ellinghaus et al. 2010)
		rs8016947	0,465	T	Caucásica	(Strange et al. 2010)
APOE	APOE está involucrado en la proliferación de los linfocitos T y protege frente a algunas infecciones en pacientes con psoriasis (Karpouzis et al. 2009).	rs429358	0,078	APOE*4	Caucásica	(Campalani et al. 2006)
		rs7412	-	-	Caucásica	(Campalani et al. 2006)

GEN	FUNCIÓN*	SNP	MAF	ALELO	POBLACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
VDR	Codifica el receptor para la vitamina D3 que regula ciertas vías de la respuesta inmune.	rs4516035	0,381	C	Caucásica	(Halsall et al. 2005)
IFN-γ	Codifica una citoquina con propiedades antivirales, inmunoregulatoras y antitumorales. Es un potente activador de los macrófagos.	rs2430561	-	-	Caucásica	(Baran et al. 2008)
IL2	Codifica una citoquina importante en la proliferación de los linfocitos T y B.	rs2069762	-	-	Coreana	(Kim et al. 2007)
IL4	Es una citoquina pleiotrópica que modula las respuestas inmunes de los linfocitos Th2.	rs2243250	0,137	T	Coreana	(Kim et al. 2007)
IL15	Codifica una citoquina que regula la activación y proliferación de los linfocitos T y natural <i>killers</i> .	rs2857261	0,431	G	China	(Zhang et al. 2007)
		rs10519613	0,102	A	China	(Zhang et al. 2007)
		rs1057972	-	-	China	(Zhang et al. 2007)
TNFRSF1B	Es un receptor del TNF- α que media el reclutamiento de proteínas anti-apoptóticas.	rs1061622	0,239	G	Caucásica, japonesa	(Vasilopoulos et al. 2012)
MCPI	Codifica una citoquina con actividad quimiotáctica de monocitos y basófilos.	rs1024611	0,305	G	Caucásica	(Wang et al. 2008)
CTLA4	Codifica una proteína que inhibe a las células T.	rs3087243	0,460	A	Caucásica	(Luszczek et al. 2008) [#]
		rs231775	0,389	G	Caucásica	(Luszczek et al. 2008) [#]
DEFB4	Es un miembro de la familia de péptidos antimicrobianos y citotóxicos producidos por neutrófilos.	rs2740091	-	-	Caucásica	(Hollox et al. 2008)
		rs2737532	-	-	Caucásica	(Hollox et al. 2008)
STAT4	En la respuesta inmune, las proteínas STAT son fosforiladas y translocadas al núcleo celular, donde actúan como activadores de la transcripción. También transducen señales de la IL12, IL23 e IFN tipo I en linfocitos T y regulan la diferenciación de los linfocitos Th.	rs7574865	0,230	T	Caucásica	(Zervou et al. 2009)
IL18	Estimula la producción de IFN- γ en linfocitos Th1.	rs187238	-	-	Japonesa	(Kato et al. 2009)
IL19	Es un miembro de la subfamilia de la IL10 con papel en la respuesta inflamatoria.	rs2243188	0,230	A	Caucásica	(Koks et al. 2004; Koks et al. 2005)
		rs2243158	0,085	C	Caucásica	(Koks et al. 2004)
IL20	Codifica una citoquina estructuralmente relacionada con la IL10 y transduce su señal a través de las proteínas STAT3 en queratinocitos.	rs1713239	0,177	G	China	(Chen et al. 2011)
		rs2981572	-	-	Caucásica	(Kingo et al. 2004; Koks et al. 2004; Koks et al. 2005)

GEN	FUNCIÓN*	SNP	MAF	ALELO	POBLACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
IL20RA	Codifica un receptor para la IL20 (citoquina con funciones epidérmicas).	rs1342642	0,314	A	Caucásica	(Kingo et al. 2010)
		rs1184860	-	-	Caucásica	(Kingo et al. 2010)
		rs1167846	0,246	T	Caucásica	(Kingo et al. 2010)
		rs1167849	0,285	A	Caucásica	(Kingo et al. 2010)
ERAP1	Codifica una aminopeptidasa que procesa precursores de unión del HLA de clase I de manera que puede ser presentada a los linfocitos T.	rs151823	0,093	A	China	(Sun et al. 2010)
		rs27524	0,332	A	Caucásica	(Strange et al. 2010)
IL1B	Codifica una citoquina importante en la respuesta inmune producida por los macrófagos activados.	rs16944	0,358	A	Caucásica	(Reich et al. 2002)
TRAF3IP2	Codifica una proteína que interacciona con las proteínas TRAF y desempeña un papel en la respuesta frente a los patógenos y el estrés.	rs13210247	0,080	G	Caucásica	(Ellinghaus et al. 2010; Huffmeier et al. 2010)
		rs33980500	-	-	Caucásica	(Ellinghaus et al. 2010; Huffmeier et al. 2010)
		rs13196377	0,053	A	Caucásica	(Huffmeier et al. 2010)
		rs13190932	0,058	A	Caucásica	(Huffmeier et al. 2010)
		rs240993	0,250	T	Caucásica	(Strange et al. 2010)
IL28RA	Codifica un receptor que interactúa con la IL28A, IL28B e IL29. La expresión puede ser inducida por una infección viral.	rs4649203	0,239	G	Caucásica	(Strange et al. 2010)
TYK2	Codifica una proteína que promueve la señalización celular por citoquinas fosforilando subunidades de receptores.	rs12720356	0,124	C	Caucásica	(Strange et al. 2010)
IFIH1	Codifica una proteína que media respuestas a ARN virales (Hebert et al. 2012).	rs17716942	0,195	C	Caucásica	(Strange et al. 2010)
LCE	Codifica una proteína con función de barrera en la piel (Hebert et al. 2012).	rs4085613	0,403	T	Caucásica	(Strange et al. 2010)
		rs4845454	0,403	C	Caucásica	(Strange et al. 2010)
		rs1886734	0,407	A	Caucásica	(Strange et al. 2010)
		rs4112788	0,403	A	Caucásica	(Strange et al. 2010)
		rs6701216	0,137	T	Caucásica	(Liu et al. 2008)
		rs4112788	0,417	T	China	(Zhang et al. 2009)
ZNF313	Codifica una proteína involucrada en la activación de los linfocitos T (Hebert et al. 2012).	rs2235617	0,432	G	Caucásica	(Strange et al. 2010)
		rs495337	0,430	A	Caucásica	(Capon et al. 2008)

Abreviaturas: *Datos obtenidos de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>); MAF: frecuencia del alelo minoritario en población caucásica, datos obtenidos de la página web de HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>); IL: interleuquina; R: receptor; JAK: Janus quinasas; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; TNF: factor de necrosis tumoral; GBP: proteína de unión a guanilato; GTP: guanosina trifosfato; GDP: guanosina difosfato; GMP: guanosina monofosfato; TNFAIP: proteína de interacción TNF alfa; TNIP1: proteína de interacción TNFAIP3; IL1RN: antagonista del receptor de la interleuquina 1; HLA: antígeno humano leucocitario; NF κ B: inhibidor del factor nuclear κ B alfa; REL: oncogen viral reticuloendoteliosis; APOE: apolipoproteína E; VDR: receptor de la vitamina D; TNFRSF1: superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos; CTLA4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; DEFB4: defensina beta 4 A; IFN: interferón; ERAP: aminopeptidasa del retículo endoplásmico; TRAF3IP: proteína de interacción TRAF3 (receptor del TNF asociado al factor 3); IRAK: receptor de la IL1 asociado a una quinasa; TYK, tirosina quinasa; Th: T colaborador o helper; #haplotipo GG para el rs3087243 y rs231775, respectivamente, asociado con la psoriasis.

Tabla S2. Preselección de 333 SNP basada en una extensa revisión bibliográfica de ~500 artículos asociados con la psoriasis, respuesta a fármacos u otras enfermedades relacionadas. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; MAF: frecuencia del alelo minoritario; Ps: psoriasis; AP: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EC: enfermedad de Crohn; LES: lupus eritematoso sistémico; -: no hay dato.

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	ENFERMEDAD ASOCIADA					OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
					Ps	AP	AR	EC	LES			
1	<i>IL23R</i>	rs7530511	0,125	T	X	X	X				(Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; García et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Li y Begovich 2009; Rahman et al. 2009; Nair et al. 2010)	Caucásica, asiática
2	<i>IL23R</i>	rs2201841	0,275	C	X		X	X		Espondilitis anquilosante	(Raelson et al. 2007; Rahman et al. 2008; Nair et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
3	<i>IL23R</i>	rs11209026	0,067	A	X	X	X	X		Espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa	(Duerr et al. 2006; Cargill et al. 2007; Raelson et al. 2007; Filer et al. 2008; García et al. 2008; Lakatos et al. 2008; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Nuñez et al. 2008; Rahman et al. 2008; Smith et al. 2008; Huffmeier et al. 2009; Li y Begovich 2009; Rahman et al. 2009; Silverberg et al. 2009; Hinks et al. 2011)	Caucásica
4	<i>IL23R</i>	rs11465817	0,279	A	X						(Wu et al. 2010)	Asiática
5	<i>IL23R</i>	rs1343152	0,357	C	X						(Wu et al. 2010)	Asiática
6	<i>IL23R</i>	rs2066808	0,092	C	X	X					(Nair et al. 2009; Bowes et al. 2011; O'Rielly y Rahman 2011)	Caucásica
7	<i>IL23R</i>	rs11805303	0,292	T	X			X			(Burton et al. 2007; Safrany et al. 2010)	Caucásica
8	<i>IL10</i>	rs1800896	0,467	A	X		X	X			(Craven et al. 2001; Al-Heresh et al. 2002; Baran et al. 2008; Liu et al. 2008; Settin et al. 2009)	Caucásica, egipcia
9	<i>IL10</i>	rs1800871	0,173	T	X			X			(Al-Heresh et al. 2002; Baran et al. 2008)	Caucásica
10	<i>IL10</i>	rs1800872	0,202	A	X		X	X			(Al-Heresh et al. 2002; Baran et al. 2008)	Caucásica
11	<i>TNF</i>	rs1800629	0,217	A	X	X	X	X		Adalimumab, etanercept, infliximab	(Arias et al. 1997; Hohler et al. 1997; Louis et al. 1998; Reich et al. 1999; Balding et al. 2003; Kim et al. 2003; Mugnier et al. 2003; Padyukov et al. 2003; Criswell et al. 2004; Mossner et al. 2005; Rahman et al. 2006; Coenen et al. 2007; Guis et al. 2007; Li et al. 2007; Nedoszytko et al. 2007; Schmeling y Horneff 2007; Seitz et al. 2007; Miceli-Richard et al. 2008; Nemec et al. 2008; O'Rielly y Rahman 2009; Settin et al. 2009)	Caucásica, egipcia, asiática
12	<i>TNF</i>	rs361525	0,131	A	X	X	X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Arias et al. 1997; Hohler et al. 1997; Reich et al. 1999; Kaluza et al. 2000; Fabris et al. 2002; Reich et al. 2002; Kim et al. 2003; Criswell et al. 2004; Mossner et al. 2005; Rahman et al. 2006; Li et al. 2007; Nedoszytko et al. 2007; Reich et al. 2007; Schmeling y Horneff 2007; Miceli-Richard et al. 2008; Lee et al. 2010; O'Rielly y Rahman 2011)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
13	<i>TNF</i>	rs1799724	0,158	A	X	X	X	X		Adalimumab, etanercept, infliximab	(Ozeki et al. 2006; Rahman et al. 2006; Reich et al. 2007; Miceli-Richard et al. 2008; Vasilopoulos et al. 2012)	Caucásica
14	<i>TNF</i>	rs1799964	0,208	C	X	X					(Rahman et al. 2006; Reich et al. 2007)	Caucásica
15	<i>IL12B</i>	rs6887695	0,217	T	X	X	X	X			(Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Li y Begovich 2009; Wu et al. 2010)	Caucásica, asiática
16	<i>IL12B</i>	rs3212227	0,225	C	X	X	X	X		Dermatitis atópica	(Tsunemi et al. 2002; Capon et al. 2007; Cargill et al. 2007; Filer et al. 2008; Liu et al. 2008; Nair et al. 2008; Smith et al. 2008; Li y Begovich 2009; Nair et al. 2010; Zheng et al. 2011)	Caucásica, asiática
17	<i>IL12B</i>	rs2082412	0,225	A	X						(Nair et al. 2009)	Caucásica
18	<i>IL12B</i>	rs3213094	0,190	T	X						(Zhang 2009; Zheng et al. 2011)	Asiática
19	<i>IL12B</i>	rs2546890	0,438	G	X						(Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
20	<i>IL12B</i>	rs12188300	0,111	T	X						(Huffmeier et al. 2010)	Caucásica
21	<i>LMO4</i>	rs983332	0,192	A	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
22	<i>GBP6</i>	rs928655	0,288	G	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
23	<i>LASS6</i>	rs13393173	0,292	A	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab.	(Liu et al. 2008)	Caucásica
24	<i>PON1</i>	rs854555	0,358	A	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
25	<i>PON1</i>	rs854548	0,250	A	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
26	<i>PON1</i>	rs854547	0,375	G	X	X				Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
27	<i>IL6</i>	rs1800795	0,467	G	X						(Settin et al. 2009)	Egipcia
28	<i>IL13</i>	rs20541	0,233	T	X	X				Asma	(Chang et al. 2008; Duffin et al. 2009; Nair et al. 2009; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
29	<i>IL13</i>	rs848	0,242	T	X	X					(Chang et al. 2008; Duffin et al. 2009; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)	Caucásica
30	<i>IL13</i>	rs1800925	0,196	T	X	X				Asma	(Chang et al. 2008; Li et al. 2008; Li y Begovich 2009; Bowes et al. 2011; Eder et al. 2011)	Caucásica
31	<i>TNFAIP3</i>	rs610604	0,408	C	X	X				Etanercept	(Nair et al. 2009; Bowes y Barton 2010; Bowes et al. 2011; Tejasvi et al. 2012)	Caucásica
32	<i>TNFAIP3</i>	rs6920220	0,175	A	X		X				(Li y Begovich 2009; Nair et al. 2009; Musone et al. 2011)	Caucásica
33	<i>TNFAIP3</i>	rs10499194	0,175	T	X		X				(Li y Begovich 2009; Nair et al. 2009; Musone et al. 2011)	Caucásica
34	<i>TNFAIP3</i>	rs5029939	0,042	G	X		X		X		(Nair et al. 2009; Lodolce et al. 2010; Musone et al. 2011)	Caucásica
35	<i>TNFAIP2</i>	rs2771369	0,195	T			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica
36	<i>TNIP1</i>	rs17728338	0,075	A	X	X					(Nair et al. 2009; Bowes et al. 2011)	Caucásica
37	<i>TNIP1/ANXA6</i>	rs3762999	0,456	T	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
38	<i>TNIP1/ANXA6</i>	rs999556	0,321	G	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
39	<i>IL1RN</i>	rs397211	0,164	G	X						(Nair et al. 2009)	Caucásica
40	<i>IL1RN</i>	rs2419598	-	-			X				(Kaijzel et al. 2002; Smyth et al. 2006)	Caucásica
41	<i>HLA-C</i>	rs12191877	0,125	T	X	X					(Martinez-Borra et al. 2003; Elder 2009; Feng et al. 2009; Nair et al. 2009; Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
42	<i>HLA-C</i>	rs10484554	0,135	T	X	X					(Liu et al. 2008; Zheng et al. 2011)	Caucásica, asiática
43	<i>HLA-C</i>	rs1265181	0,258	C	X						(Zhang 2009; Zheng et al. 2011)	Asiática
44	<i>HLA-C</i>	rs13191343	0,111	T	X	X					(Elder 2009; Huffmeier et al. 2009)	Caucásica
45	<i>HLA-C</i>	rs1150735	0,376	A		X					(Rahman et al. 2011)	Caucásica
46	<i>HLA-C</i>	rs1264569	0,199	C		X					(Rahman et al. 2011)	Caucásica
47	<i>HLA-C</i>	rs879882	0,335	T		X					(Rahman et al. 2011)	Caucásica
48	<i>TSC1</i>	rs1076160	0,431	G	X	X					(Nair et al. 2009; Bowes et al. 2011)	Caucásica
49	<i>SMARCA4</i>	rs12983316	0,164	G	X						(Nair et al. 2009)	Caucásica
50	<i>CCL4L</i>	rs4796195	-	-	X						(Pedrosa et al. 2011)	Caucásica
51	<i>CCL4L</i>	rs1719147	0,241	A	X						(Pedrosa et al. 2011)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
52	<i>CCL4L</i>	rs1634517	0,342	A	X						(Pedrosa et al. 2011)	Caucásica
53	<i>CARD15</i>	rs2066844	0,107	T	X		X	X			(Hugot et al. 2001; Rahman et al. 2003; Smyth et al. 2006; Oudot et al. 2009)	Caucásica
54	<i>CARD15</i>	rs2066845	-	-			X	X			(Hugot et al. 2001; Rahman et al. 2003)	Caucásica
55	<i>CARD15</i>	rs5743293	-	-			X	X			(Hugot et al. 2001; Rahman et al. 2003)	Caucásica
56	<i>NOD2</i>	rs1861759	0,379	C	X					Artritis idiopática	(Day et al. 2008)	Caucásica
57	<i>RNF114</i>	rs495337	0,430	T	X	X					(Capon et al. 2008; Stuart et al. 2010; Bowes et al. 2011)	Caucásica
58	<i>RNF114</i>	rs2769982	0,460	G	X						(Capon et al. 2008)	Caucásica
59	<i>LCE</i>	rs4112788	0,417	T	X	X	X		X		(de Cid et al. 2009; Coto et al. 2010; Docampo et al. 2010; Huffmeier et al. 2010; Docampo et al. 2011; Lu et al. 2011; Zheng et al. 2011)	Caucásica, asiática
60	<i>LCE</i>	rs4085613	0,417	A	X	X	X		X		(Zhang et al. 2009; Bowes et al. 2010; Lu et al. 2011; Zheng et al. 2011)	Caucásica, asiática
61	<i>LCE</i>	rs6701216	0,137	T	X						(Liu et al. 2008)	Caucásica, asiática
62	<i>LCE3A</i>	rs4845454	0,403	C	X						(Zheng et al. 2011)	Asiática
63	<i>LCE3A</i>	rs1886734	0,407	A	X						(Zheng et al. 2011)	Asiática
64	<i>NFKBIA</i>	rs2145623	0,290	C	X						(Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
65	<i>POU5F1</i>	rs17190825	-	-	X						(González et al. 2000; Chang et al. 2007; O'Rielly y Rahman 2011)	Caucásica, asiática
66	<i>POU5F1</i>	rs17197192	-	-	X						(Chang et al. 2007)	Asiática
67	<i>POU5F1</i>	rs1062630	-	-	X						(Chang et al. 2007)	Asiática
68	<i>CCHCR1</i>	rs1576	0,315	C	X						(Chantarangsu et al. 2011)	Caucásica
69	<i>LMP</i>	rs17587	0,252	A	X						(Kramer et al. 2007)	Caucásica
70	<i>LMP</i>	rs2071543	0,168	T	X						(Kramer et al. 2007)	Caucásica
71	<i>TAP1</i>	rs1800453	0,111	C	X						(Pyo et al. 2003; Kramer et al. 2007)	Caucásica
72	<i>TAP2</i>	rs241447	0,265	C	X						(Pyo et al. 2003; Kramer et al. 2007)	Caucásica
73	<i>PSORSIC3</i>	rs3871246	0,246	C	X						(Holm et al. 2005)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
74	<i>SLC12A8</i>	rs651630	0,469	A	X						(Huffmeier et al. 2005)	Caucásica
75	<i>SLC12A8</i>	rs9831295	0,270	G	X						(Huffmeier et al. 2005)	Caucásica
76	<i>SLC12A8</i>	rs658971	0,138	A	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
77	<i>SLC12A8</i>	rs2137599	0,425	G	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
78	<i>NAT2</i>	rs1801280	0,438	C	X						(Kozhekbaeva Zh et al. 2009)	Caucásica
79	<i>NAT2</i>	rs1799929	0,402	T	X						(Kozhekbaeva Zh et al. 2009)	Caucásica
80	<i>NAT2</i>	rs1799930	0,292	A	X						(Kozhekbaeva Zh et al. 2009)	Caucásica
81	<i>ADAM33</i>	rs597980	-	-	X						(Li et al. 2009)	Caucásica
82	<i>ADAM33</i>	rs2787094	-	-	X						(Deng et al. 2010)	Caucásica
83	<i>CDKAL1</i>	rs6908425	0,177	T	X			X		Diabetes tipo II	(Barrett et al. 2008; Wolf et al. 2008; Li et al. 2009; Quaranta et al. 2009)	Caucásica
84	<i>PTPN22</i>	rs2476601	0,117	A	X		X	X	X	Artritis idiopática infantil	(Begovich et al. 2004; Kyogoku et al. 2004; Carlton et al. 2005; Hinks et al. 2005; Viken et al. 2005; Barrett et al. 2008; Li et al. 2009; Zervou et al. 2010)	Caucásica
85	<i>PTPN22</i>	rs6679677	0,115	A			X	X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
86	<i>PTPN22</i>	rs2542151	0,115	G				X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
87	<i>PTPN22</i>	rs3789604	0,192	G	X						(Li et al. 2009)	Caucásica
88	<i>APOE</i>	rs429358	0,078	alelo APOE*4	X						(Campalani et al. 2006)	Caucásica
89	<i>APOE</i>	rs7412	-	-	X						(Campalani et al. 2007)	Caucásica
90	<i>MTHFR</i>	rs1801133	0,310	A	X	X				Metotrexato	(Baiqiu et al. 2000; Vasku et al. 2009; Chandran et al. 2010)	Caucásica, asiática
91	<i>VDR</i>	rs4516035	0,381	C	X					Calcipotriol	(Halsall et al. 2005)	Caucásica
92	<i>VDR</i>	rs731236	0,438	G	X					Tratamiento con luz UV	(Ryan et al. 2010)	Caucásica
93	<i>ATG16L1</i>	rs2241880	0,433	A			X	X			(Burton et al. 2007; Hampe et al. 2007; Rioux et al. 2007; Lakatos et al. 2008)	Caucásica
94	<i>ATG16L1</i>	rs10210302	0,420	C			X	X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
95	<i>ATG16L1</i>	rs3828309	0,429	A				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
96	<i>IFN-γ</i>	rs2430561	-	-	X						(Baran et al. 2008)	Caucásica
97	<i>IL2</i>	rs2069762	-	-	X					Esclerosis múltiple	(Kim et al. 2007; Fedetz et al. 2009)	Asiática
98	<i>IL2RA</i>	rs2104286	0,252	C			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica
99	<i>IL2RB</i>	rs743777	0,296	G			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica
100	<i>IL4</i>	rs2243250	0,137	T	X						(Kim et al. 2007)	Asiática
101	<i>IL21</i>	rs6822844	0,146	T	X	X	X	X		Diabetes tipo 1, esclerosis múltiple	(Zhernakova et al. 2007; Schrodin 2008; Fedetz et al. 2009)	Caucásica
102	<i>IL15</i>	rs2857261	0,431	G	X						(Zhang et al. 2007)	Asiática
103	<i>IL15</i>	rs10519613	0,102	A	X						(Zhang et al. 2007)	Asiática
104	<i>IL15</i>	rs1057972	-	-	X						(Zhang et al. 2007)	Asiática
105	<i>HPC5</i>	rs2395029	0,058	G	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
106	<i>TNFR1</i>	rs191190	0,398	C	X		X				(Zenz et al. 2005)	Caucásica
107	<i>TNFR1</i>	rs767455	0,485	T		X		X		Infliximab	(Pierik et al. 2004; Reich et al. 2007; Matsukura et al. 2008)	Caucásica, asiática
108	<i>TNFR1</i>	rs4149570	0,336	A				X		Infliximab	(Matsukura et al. 2008)	Asiática
109	<i>TNFR1B</i>	rs1061622	0,239	G	X	X		X		Adalimumab, etanercept, infliximab	(Mascheretti et al. 2002; Shetty y Forbes 2002; Reich et al. 2007; Matsukura et al. 2008; Ongaro et al. 2008; Rooryck et al. 2008; Vasilopoulos et al. 2012)	Caucásica, asiática
110	<i>TNFR1B</i>	rs3397	0,484	C				X		Infliximab	(Matsukura et al. 2008)	Asiática
111	<i>TNFR1B</i>	rs1061624	0,482	G				X		Infliximab	(Matsukura et al. 2008)	Asiática
112	<i>LTA</i>	rs909253	0,354	G	X	X		X		Adalimumab, etanercept, infliximab	(Taylor et al. 2001; Balding et al. 2003; Reich et al. 2007)	Caucásica
113	<i>MCP1</i>	rs1024611	0,305	G	X						(Wang et al. 2008)	Caucásica
114	<i>CTLA4</i>	rs3087243	0,460	A	X		X				(Burton et al. 2007; Luszczek et al. 2008; Li et al. 2009)	Caucásica
115	<i>CTLA4</i>	rs11571300	0,124	G			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
116	<i>CTLA4</i>	rs231775	0,389	G	X						(Luszczek et al. 2008)	Caucásica
117	<i>CTLA4</i>	rs5742909	0,080	T	X						(Kim et al. 2003)	Asiática
118	<i>FOXP3</i>	rs3761548	0,396	T	X						(Gao et al. 2010; Shen et al. 2010)	Asiática
119	<i>FOXP3</i>	rs2280883	0,396	C	X						(Gao et al. 2010)	Asiática
120	<i>VEGF</i>	rs1570360	-	-		X	X				(Han et al. 2004; Butt et al. 2007)	Asiática
121	<i>VEGF</i>	rs699947	0,478	A		X	X				(Han et al. 2004; Butt et al. 2007)	Asiática
122	<i>VEGF</i>	rs833061	-	-	X						(Young et al. 2006)	Caucásica
123	<i>VEGF</i>	rs2010963	-	-	X	X	X				(Han et al. 2004; Young et al. 2004; Young et al. 2006; Butt et al. 2007; Wang et al. 2008; Wu et al. 2010)	Caucásica, asiática
124	<i>VEGFA</i>	rs3025033	0,150	G	X						(Lee et al. 2008)	Asiática
125	<i>VEGFA</i>	rs3025035	0,088	T	X						(Lee et al. 2008)	Asiática
126	<i>VEGF</i>	rs3025039	-	-		X	X				(Han et al. 2004; Butt et al. 2007)	Asiática
127	<i>MIF</i>	rs755622	-	-	X	X					(Donn et al. 2004; Eder et al. 2010)	Caucásica
128	<i>ICAM-1</i>	rs1799969	0,088	A			X			Diabetes	(Pare et al. 2008; Navarro-Hernandez et al. 2009)	Caucásica
129	<i>FCGR3A</i>	rs396991	-	-			X		X	Infliximab	(Kyogoku et al. 2002; Chu et al. 2004; Hughes et al. 2004; Tutuncu et al. 2005; Lee et al. 2008; Nishio et al. 2009)	Caucásica, asiática
130	<i>FCGR2A</i>	rs1801274	0,491	A			X			Infliximab	(Cañete et al. 2009; Nishio et al. 2009)	Caucásica, asiática
131	<i>TTP</i>	rs4962153	0,156	A			X			Infliximab	(Suzuki et al. 2008)	Asiática
132	<i>MAP3K1</i>	rs96844	0,257	G			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Bowes et al. 2009)	Caucásica
133	<i>MAP3K14</i>	rs4792847	0,367	A			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Bowes et al. 2009)	Caucásica
134	<i>IVL</i>	rs6661932	0,417	C	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
135	<i>IVL</i>	rs4845497	0,473	T	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
136	<i>IVL</i>	rs2879485	0,004	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
137	PRR9	rs10788861	0,487	C	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
138	PRR9	rs1410859	0,190	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
139	PRR9	rs1410860	0,487	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
140	PRR9	rs12127862	0,204	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
141	PRR9	rs10888541	0,230	G	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
142	PRR9	rs4845342	0,123	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
143	TLR4	rs4986790	0,035	G			X				(Radstake et al. 2004; Schroder y Schumann 2005; Kuuliala et al. 2006)	Caucásica
144	TLR2	rs2289318	0,223	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
145	TLR10/1/6	rs11096957	0,354	G			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
146	DEFB4	rs2740091	-	-	X						(Hollox et al. 2008)	Caucásica
147	DEFB4	rs2737532	-	-	X						(Hollox et al. 2008)	Caucásica
148	S100A8	rs123885	-	-	X		X				(Zenz et al. 2005)	Caucásica
149	S100A9	rs123886	-	-	X		X				(Zenz et al. 2005)	Caucásica
150	JUNB	rs165161	-	-	X		X				(Zenz et al. 2005)	Caucásica
151	JUNB	rs165160	-	-	X		X				(Zenz et al. 2005)	Caucásica
152	PSORS6	rs12459358	-	-	X						(Huffmeier et al. 2009)	Caucásica
153	SLC9A3R1	rs734232	0,473	A	X						(Helms et al. 2003)	Caucásica
154	SLC9A8	rs6020100	0,429	G	X						(Capon et al. 2008)	Caucásica
155	SLC9A8	rs645544	0,451	G	X						(Capon et al. 2008)	Caucásica
156	NAT9	rs2305213	0,088	G		X					(Filer et al. 2009)	Caucásica
157	NAT9	rs4788850	0,071	G		X					(Filer et al. 2009)	Caucásica
158	SPRR2F	rs1500941	0,465	G	X						(Chen et al. 2009)	Asiática

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
159	<i>SPRR2G</i>	rs428913	0,424	C	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
160	<i>PGLYRP3-19</i>	rs821421	0,177	T	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
161	<i>PGLYRP4-24</i>	rs2916205	0,159	C	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
162	<i>PGLYRP4-16</i>	rs3006448	0,159	C	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
163	<i>PGLYRP4-30</i>	rs3006457	0,159	T	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
164	<i>PGLYRP4-07</i>	rs3006452	0,159	C	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
165	<i>PGLYRP4-14</i>	rs3006450	-	-	X						(Sun et al. 2006)	Caucásica
166	<i>SPPR2C</i>	rs509194	0,425	G	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
167	<i>STAT4</i>	rs7574865	0,230	T	X		X				(Li y Begovich 2009; Zervou et al. 2009; Zervou et al. 2010)	Caucásica
168	<i>STAT3</i>	rs3816769	0,385	C				X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
169	<i>STAT3</i>	rs744166	0,451	G				X			(Burton et al. 2007; Barrett et al. 2008)	Caucásica
170	<i>eNOS</i>	rs1799983	0,346	T	X						(Senturk et al. 2006)	Caucásica
171	<i>IL18</i>	rs187238	-	-	X						(Kato et al. 2009)	Caucásica
172	<i>IL19</i>	rs2243188	0,230	A	X						(Koks et al. 2004; Koks et al. 2005)	Caucásica
173	<i>IL19</i>	rs2243158	0,085	C	X						(Koks et al. 2004)	Caucásica
174	<i>IL20</i>	rs1713239	0,177	G	X						(Chen et al. 2011)	Asiática
175	<i>IL20</i>	rs2981573	0,239	G	X					Pustulosis palmoplantar	(Kingo et al. 2004; Koks et al. 2005; Kingo et al. 2007)	Caucásica
176	<i>IL20</i>	rs2981572	-	-	X						(Kingo et al. 2004; Koks et al. 2004; Koks et al. 2005)	Caucásica
177	<i>IL20RA</i>	rs1342642	0,314	A	X						(Kingo et al. 2010)	Caucásica
178	<i>IL20RA</i>	rs1184860	-	-	X						(Kingo et al. 2010)	Caucásica
179	<i>IL20RA</i>	rs1167846	0,246	T	X						(Kingo et al. 2010)	Caucásica
180	<i>IL20RA</i>	rs1167849	0,285	A	X						(Kingo et al. 2010)	Caucásica
181	<i>IL26</i>	rs2870946	0,580	C						Colitis ulcerosa	(Silverberg et al. 2009)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
182	<i>MyD88</i>	rs7744	0,146	G			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
183	<i>CHUK</i>	rs11591741	0,423	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
184	<i>IKBKB</i>	rs11986055	0,031	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
185	<i>IRAK-3</i>	rs11541076	0,199	T			X			Adalimumab, etanercept, infliximab.	(Potter et al. 2010)	Caucásica
186	<i>NFKB1B</i>	rs3136645	0,199	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
187	<i>NFKB1B</i>	rs9403	0,381	G			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
188	<i>PTGS2</i>	rs2206593	0,045	A			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Potter et al. 2010)	Caucásica
189	<i>RUNX1</i>	rs2268277	-	-			X			Diabetes tipo I	(Tokuhiro et al. 2003; Smyth et al. 2006)	Caucásica
190	<i>IRGM</i>	rs1000113	0,044	T				X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
191	<i>IRGM</i>	rs11747270	0,049	G				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
192	<i>PTGER4</i>	rs4613763	0,168	C				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
193	<i>BSN</i>	rs9858542	0,257	A				X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
194	<i>MST1</i>	rs3197999	0,259	A				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
195	<i>HLA-B/MICA</i>	rs13437088	0,188	T	X						(Feng et al. 2009)	Caucásica
196	<i>CYLD</i>	rs8056611	0,484	G	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
197	<i>CYLD</i>	rs718226	0,438	G	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
198	<i>CYLD</i>	rs4785452	0,482	T	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
199	MEFV	rs224204	0,469	A	X						(Day et al. 2008)	Caucásica
200	GNLY-ATOH8	rs2164807	0,398	G	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
201	CTNNA2	rs11126740	0,190-0,440	A	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
202	COG6	rs3812888	0,314	C	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
203	COG6	rs7993214	0,412	T	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
204	CLMN	rs2282276	0,071	C	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
205	USP8-TNFAIP8L3	rs4775912	0,155	C	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
206	USP8-TNFAIP8L3	rs3803369	0,156	T	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
207	ERAP1	rs30187	0,310	T	X						(Hinks et al. 2011)	Caucásica
208	ERAP1	rs151823	0,093	A	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
209	IL1B	rs16944	0,358	A	X		X				(Reich et al. 2002; Tolusso et al. 2006)	Caucásica
210	IL1B	rs1143634	0,208	A	X		X				(Reich et al. 2002; Tolusso et al. 2006)	Caucásica
211	IL1A	rs1800587	0,252	A			X				(Smyth et al. 2006)	Caucásica
212	IL1A	rs3783547	-	-		X					(Rahman et al. 2006)	Caucásica
213	IL1A	rs3783543	-	-		X					(Rahman et al. 2006)	Caucásica
214	IL1A	rs17561	0,257	A		X					(Rahman et al. 2006)	Caucásica
215	FLG	rs11584340	0,167	A	X						(Chang et al. 2008)	Asiática
216	FLG	rs1858483	0,149	T	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
217	SLC22A5	rs2631367	-	-		X	X	X			(Ho et al. 2005; Fisher et al. 2006; Bene et al. 2007)	Caucásica
218	SLC22A5	rs274559	0,385	G	X						(Oudot et al. 2009)	Caucásica
219	SLC22A4	rs2073838	0,093	A			X			Diabetes tipo I	(Tokuhiro et al. 2003; Smyth et al. 2006)	Caucásica
220	SLC22A4	rs3792876	0,097	T		X	X	X		Diabetes tipo I	(Tokuhiro et al. 2003; Ho et al. 2005; Smyth et al. 2006)	Caucásica
221	SLC22A4	rs1050152	0,403	T		X	X	X			(Peltekova et al. 2004; Ho et al. 2005; Fisher et al. 2006; Bene et al. 2007; Lin et al. 2010)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
222	<i>SLC22A4</i>	rs11568506	0,040	A				X			(Li et al. 2008)	Caucásica
223	<i>IBD5</i>	rs11739135	0,379	C				X		Colitis ulcerosa	(Rioux et al. 2001; Giallourakis et al. 2003)	Caucásica
224	<i>PSTPIP1</i>	rs2254441	0,186	A	X					Artritis idiopática	(Day et al. 2008)	Caucásica
225	<i>NLRP3</i>	rs10754555	0,339	G	X					Artritis idiopática	(Day et al. 2008)	Caucásica
226	<i>MMEL1/ TNFRSF14</i>	rs6684865	0,332	A	X		X				(Li y Begovich 2009)	Caucásica
227	<i>MMEL1/ TNFRSF14</i>	rs3890745	0,332	C			X				(Raychaudhuri et al. 2008)	Caucásica
228	<i>PADI4</i>	rs2240340	0,415	T	X		X			Diabetes tipo I	(Suzuki et al. 2003; Smyth et al. 2006; Li y Begovich 2009)	Caucásica, asiática
229	<i>PADI4</i>	rs874881	0,446	G			X				(Barton et al. 2004)	Asiática
230	<i>PADI4</i>	rs1748033	0,345	T			X				(Barton et al. 2004)	Asiática
231	<i>PRKCQ</i>	rs4750316	0,168	C			X				(Burton et al. 2007; Raychaudhuri et al. 2008; Li y Begovich 2009)	Caucásica
232	<i>KIF5A/ PIP4K2C</i>	rs1678542	0,394	G			X				(Raychaudhuri et al. 2008; Li y Begovich 2009)	Caucásica
233	<i>CD40</i>	rs4810485	0,248	T			X				(Raychaudhuri et al. 2008; Li y Begovich 2009)	Caucásica
234	<i>CD40LG</i>	rs2807261	0,196	C				X			(Burton et al. 2007)	Caucásica
235	<i>EPSI5</i>	rs600051	-	-	X						(Veal et al. 2001)	Caucásica
236	<i>EPSI5</i>	rs437943	0,308	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
237	<i>QKI</i>	rs10945919	0,336	G			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
238	<i>IFNK</i>	rs7046653	0,288	A			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
239	<i>MOBKL2B</i>	rs868856	0,288	A			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
240	<i>MOBKL2B</i>	rs2814707	0,239	T			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
241	<i>C9orf72</i>	rs774359	0,265	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
242	<i>C9orf72</i>	rs3849942	0,235	T			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
243	<i>MAFB</i>	rs6028945	0,170	T			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
244	<i>MAFB</i>	rs6071980	0,164	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
245	<i>CST5</i>	rs6138150	0,168	C			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Liu et al. 2008)	Caucásica
246	<i>FLTA</i>	rs3776413	-	-	X						(Lee et al. 2008)	Asiática
247	<i>FLTA</i>	rs307823	0,159	C	X						(Lee et al. 2008)	Asiática
248	<i>TGFB1</i>	rs1800471	0,080	Alelo 2			X			Etanercept	(Padyukov et al. 2003)	Caucásica
249	<i>Desconocido</i>	rs6804331	0,429	G	X	X					(Liu et al. 2008)	Caucásica
250	<i>PSORS2</i>	rs602723	-	-	X						(Lee et al. 2000)	Caucásica
251	<i>PSORS3</i>	rs601454	-	-	X						(Lee et al. 2000)	Caucásica
252	<i>PSORS4</i>	rs603935	-	-	X						(Lee et al. 2000; Zenz et al. 2005)	Caucásica
253	<i>PSORS4</i>	rs11205128	0,009	A	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
254	<i>PSORS5</i>	rs604316	-	-	X						(Lee et al. 2000)	Caucásica
255	<i>MMP-2</i>	rs243864	0,243	G	X		X				(Nemec et al. 2006; Vasku et al. 2009)	Caucásica
256	<i>MMP-2</i>	rs2285053	-	-	X						(Vasku et al. 2002)	Caucásica
257	<i>MICA-A9</i>	rs6934187	0,215	G		X					(Rahman et al. 2011)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
258	<i>PHOX2B</i>	rs16853571	0,071	C				X			(Rioux et al. 2007)	Caucásica
259	<i>NCF4</i>	rs4821544	0,292	C				X			(Rioux et al. 2007)	Caucásica
260	<i>FAM92B</i>	rs8050910	0,416	G				X			(Rioux et al. 2007)	Caucásica
261	<i>TNFSF15</i>	rs6478108	0,376	C				X			(Yamazaki et al. 2005)	Asiática
262	<i>TNFSF15</i>	rs4263839	0,363	A				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
263	<i>GZMB</i>	rs854350	0,177	C			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica
264	<i>KAZALD1</i>	rs10786617	0,305	T			X				(Burton et al. 2007)	Caucásica
265	<i>CDK6</i>	rs42041	0,314	G			X				(Raychaudhuri et al. 2008)	Caucásica
266	<i>CCL21</i>	rs2812378	0,346	G			X				(Raychaudhuri et al. 2008)	Caucásica
267	<i>HLA-DRB1</i>	rs6457620	0,478	G			X				(Raychaudhuri et al. 2008)	Caucásica
268	<i>SALL3</i>	rs2002842	0,458	A			X				(Plenge et al. 2007)	Caucásica
269	<i>HLA-DQ</i>	rs6457617	0,478	C			X				(Plenge et al. 2007)	Caucásica
270	<i>CCR6</i>	rs2301436	0,456	T				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
271	<i>JAK2</i>	rs10758669	0,366	C				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
272	<i>ITLN1</i>	rs2274910	0,366	T				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
273	<i>ZNF365</i>	rs10995271	0,438	C				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
274	<i>NKX2-3</i>	rs11190140	0,460	T				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
275	<i>ICOSLG</i>	rs762421	0,412	G				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
276	<i>ORMDL3</i>	rs2872507	0,473	A				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
277	<i>C11orf30</i>	rs7927894	0,394	T				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
278	<i>LRRK2, MUC19</i>	rs11175593	0,027	T				X			(Barrett et al. 2008)	Caucásica
279	<i>C6orf10</i>	rs2022544	0,142	T	X						(Elder 2009)	Caucásica
280	<i>C6orf10</i>	rs2073048	0,143	A	X						(Feng et al. 2009)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
281	<i>E-SELECTIN</i>	rs5361	0,119	G					X		(El-Magadmi et al. 2001)	Caucásica
282	<i>CRP</i>	rs1800947	0,069	G					X	Diabetes tipo I	(Russell et al. 2004; Smyth et al. 2006)	Caucásica
283	<i>CRP</i>	rs1205	0,341	T					X	Diabetes tipo I	(Russell et al. 2004; Smyth et al. 2006)	Caucásica
284	<i>FCRL3</i>	rs7528684	0,487	G			X		X	Diabetes tipo I	(Kochi et al. 2005; Smyth et al. 2006)	Caucásica
285	<i>NOS2</i>	rs4795067	0,323	G	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica
286	<i>FBXL19</i>	rs10782001	0,328	G	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica
287	<i>TRAF3IP2</i>	rs13210247	0,080	G	X	X					(Ellinghaus et al. 2010; Huffmeier et al. 2010)	Caucásica
288	<i>TRAF3IP2</i>	rs33980500	-	-	X	X					(Ellinghaus et al. 2010; Huffmeier et al. 2010)	Caucásica
289	<i>TRAF3IP2</i>	rs13196377	0,053	A	X	X					(Huffmeier et al. 2010)	Caucásica
290	<i>TRAF3IP2</i>	rs13190932	0,058	A	X	X					(Huffmeier et al. 2010)	Caucásica
291	<i>RYS2</i>	rs2485558	0,259	G	X						(Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
292	<i>DPP6</i>	rs916514	0,106	G	X						(Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
293	<i>MMP27</i>	rs1939015	0,177	G	X						(Ellinghaus et al. 2010)	Caucásica
294	<i>PTTG1</i>	rs2431697	0,456	C	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
295	<i>CSMD1</i>	rs7007032	0,359	C	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
296	<i>CSMD1</i>	rs10088247	0,221	C	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
297	<i>GJB2</i>	rs3751385	0,164	A	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
298	<i>SERPINB8</i>	rs514315	0,296	C	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
299	<i>ZNF816A</i>	rs9304742	0,317	C	X						(Sun et al. 2010)	Asiática
300	<i>IRAK-1</i>	rs3027898	0,225	C	X						(Chatzikyriakidou et al. 2010)	Caucásica
301	<i>IRAK-1</i>	rs1059703	0,198	G	X						(Chatzikyriakidou et al. 2010)	Caucásica
302	<i>CD226</i>	rs763361	0,496	T	X						(Douroudis et al. 2010)	Caucásica
303	<i>5-HTR2A</i>	rs6311	0,465	T	X						(Ronpirin et al. 2010)	Asiática
304	<i>CLDN1</i>	rs17501010	0,155	T						Dermatitis	(De Benedetto et al. 2011)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
305	CLDN1	rs9290927	0,115	T						Dermatitis atópica	(De Benedetto et al. 2011)	Caucásica
306	CLDN1	rs893051	0,407	C						Dermatitis atópica	(De Benedetto et al. 2011)	Caucásica
307	CLDN1	rs9290929	0,423	G						Dermatitis atópica	(De Benedetto et al. 2011)	Caucásica
308	IFIH1	rs35667974	-	-	X						(Li et al. 2010)	Caucásica
309	IFIH1	rs10930046	0,013	C	X						(Li et al. 2010)	Caucásica
310	DHFR	rs1232027	0,279	A		X				Metotrexato.	(Chandran et al. 2010)	Caucásica
311	UCP2	rs659366	0,367	T			X		X	Esclerosis múltiple	(Yu et al. 2009)	Caucásica
312	UCP2	rs28359178	-	-			X			Esclerosis múltiple	(Yu et al. 2009)	Caucásica
313	LELPI	rs10494291	0,190	T	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
314	LELPI	rs10494292	0,190	G	X						(Chen et al. 2009)	Asiática
315	DLG5	rs1248696	0,122	T				X			(Yamazaki et al. 2004)	Caucásica
316	DLG5	rs2289310	0,027	T				X			(Yamazaki et al. 2004; Chua et al. 2011)	Caucásica, asiática
317	AGT	rs699	0,412	G	X						(Vasku et al. 2000)	Caucásica
318	CYP1A1	rs1799814	0,031	T		X					(Yen 2004)	Asiática
319	PPAR- γ	rs1801282	0,097	G		X					(Butt et al. 2006)	Caucásica
320	PTPRC	rs10919563	0,097	A			X			Adalimumab, etanercept, infliximab	(Cui et al. 2010)	Caucásica
321	REL	rs13017599	0,381	A		X	X				(Ellinghaus y Stuart 2012)	Caucásica
322	REL	rs702873	0,429	T	X						(Ellinghaus y Stuart 2012)	Caucásica
323	IL28RA	rs4649203	0,239	G	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica
324	NR	rs842636	0,451	A	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica
325	IFIH1	rs17716942	0,195	C	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica

Nº	GEN	SNP	MAF	Alelo	Ps	AP	AR	EC	LES	OTROS	BIBLIOGRAFÍA	POBLACIÓN
326	<i>ERAP1</i>	rs27524	0,332	A	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica
327	<i>HLA-C</i>	rs3134792	0,111	G	X						(Capon et al. 2008)	Caucásica
328	<i>TRAF3IP2</i>	rs240993	0,250	T	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica
329	<i>RPS26</i>	rs12580100	0,128	G	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica
330	<i>NFKBIA</i>	rs8016947	0,465	T	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica
331	<i>NR</i>	rs1975974	0,164	G	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica
332	<i>TYK2</i>	rs12720356	0,124	C	X						(Strange et al. 2010)	Caucásica
333	<i>SDC4</i>	rs1008953	0,219	T	X						(Stuart et al. 2010)	Caucásica

Tabla S3. Descripción de los SNP analizados en el CEGEN. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; CRM: cromosoma; MAF: frecuencia del alelo minoritario; EHW: equilibrio de Hardy-Weinberg; EHW_C: p del EHW en controles; EHW_Ps: p del EHW en casos; DL: desequilibrio de ligamiento con otros SNP, en caso afirmativo se indica la r^2 y la D' media del bloque haplotípico; *SNP que no cumplen el EHW en controles; #SNP que no cumplen el EHW en casos; -: no hay dato, no cumple los criterios de calidad del CEGEN. Los SNP en DL están indicados en un recuadro. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

Nº	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
1	rs699 [#]	AGT	Región codificante	Prolina>Leucina	1	0,44	C	0,67	0,03	No
2	rs1801274	FCGR2A	Región codificante	Histidina>Arginina	1	0,48	C	1	0,25	No
3	rs396991	FCGR3A	Región codificante	Glutamato>Terminación	1	-	-	-	-	No
4	rs928655	GBP6	Intrónica	No	1	0,22	G	1	0,69	No
5	rs1800896	IL10	Intergénica	No	1	0,42	G	0,47	0,051	D'=0,99 r ² =0,99
6	rs1800871*	IL10	Intergénica	No	1	0,26	T	0,01	0,71	
7	rs1800872*	IL10	Intergénica	No	1	0,26	A	0,01	0,71	
8	rs2243158	IL19	UTR	No	1	0,10	C	0,14	0,22	D'=0,90 r ² =0,90
9	rs2243188	IL19	Intrónica	No	1	0,28	A	0,87	0,57	
10	rs2981573	IL20	Intrónica	No	1	0,27	G	0,86	0,57	
11	rs7530511	IL23R	Región codificante	Arginina>Cisteína	1	0,14	T	1,00	0,77	D'=0,91 r ² =0,91
12	rs2201841	IL23R	Intrónica	No	1	0,34	C	0,73	1,00	
13	rs11209026	IL23R	Región codificante	Lisina>Glutamato	1	0,05	A	0,60	1,00	
14	rs1343152	IL23R	Intrónica	No	1	0,4	C	0,65	0,66	
15	rs11465817* [#]	IL23R	Intrónica	No	1	0,44	A	<0,0001	<0,0001	
16	rs4649203	IL28RA	Intergénica	No	1	0,25	G	0,85	0,43	No
17	rs6661932	IVL	Intergénica	No	1	0,47	T	1,00	0,88	No
18	rs165161	JUNB	Intergénica	No	1	1,00	G	1,00	1,00	No

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
19	rs6701216	LCE	Intrónica	No	1	0,15	T	0,26	0,78	No
20	rs4112788	LCE	Intergénica	No	1	0,34	T	0,22	0,31	D'=0,99 r²=0,97
21	rs1886734	LCE3A	Intergénica	No	1	0,34	T	0,22	0,31	
22	rs4845454	LCE3A	Intergénica	No	1	0,34	C	0,22	0,31	
23	rs10494292	LELP1	Intergénica	No	1	0,20	G	0,51	0,82	D'=0,99 r²=0,99
24	rs10788861	PRR9	Intergénica	No	1	0,47	A	0,67	0,88	
25	rs983332	LMO4	Intergénica	No	1	0,22	A	0,69	0,66	No
26	rs6684865	MMEL-TNFRSF14	Intrónica	No	1	0,32	A	0,61	0,75	No
27	rs1801133	MTHFR	Región codificante	Alanina>Valina	1	0,40	T	0,77	0,17	No
28	rs10754555	NLRP3	Intrónica	No	1	0,39	G	0,66	1,00	No
29	rs2240340	PADI4	Intrónica	No	1	0,39	A	0,66	0,42	No
30	rs821421	PGLYRP3-19	Intergénica	No	1	0,14	A	1,00	1,00	D'=0,99 r²=0,93
31	rs3006452	PGLYRP4-07	Intrónica	No	1	0,14	C	0,78	1,00	
32	rs3006448	PGLYRP4-16	Región codificante	No	1	0,14	C	1,00	1,00	
33	rs2916205	PGLYRP4-24	Intrónica	No	1	0,14	G	0,78	1,00	
34	rs3006457	PGLYRP4-30	Intrónica	No	1	0,14	T	1,00	1,00	
35	rs2206593	PTGS2	Región UTR	No	1	0,05	A	1,00	0,54	No
36	rs2476601	PTPN22	Región codificante	Arginina>Triptófano	1	0,08	A	1,00	1,00	No
37	rs10919563 [#]	PTPRC	Intrónica	No	1	0,10	A	1,00	0,02	No
38	rs2485558	RYR2	Intrónica	No	1	0,17	G	0,15	0,59	No
39	rs1500941	SPRR2F	Intergénica	No	1	0,46	G	0,48	0,38	D'=0,99 r²=0,99
40	rs428913	SPRR2G	Intergénica	No	1	0,40	C	0,66	0,65	
41	rs191190	TNFR1	Intrónica	No	1	0,42	C	0,65	0,66	No

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
42	rs1061622	<i>TNFR1B</i>	Región codificante	Glicina>Triptófano	1	0,23	G	0,69	0,84	No
43	rs1061624	<i>TNFR1B</i>	UTR	No	1	0,46	A	0,88	0,88	No
44	rs3397	<i>TNFR1B</i>	UTR	No	1	-	-	-	-	No
45	rs13017599	<i>c-REL</i>	Intergénica	No	2	0,33	A	0,12	0,73	D'=0,98 r²=0,95
46	rs702873	<i>PAPOLG-REL</i>	Intergénica	No	2	0,44	A	0,39	0,37	
47	rs842636	<i>REL-PAPOLG</i>	Intergénica	No	2	0,46	A	0,26	0,38	
48	rs3087243	<i>CTLA4</i>	Intergénica	No	2	0,47	G	0,39	0,31	No
49	rs231775	<i>CTLA4</i>	Región codificante	No	2	-	-	-	-	No
50	rs11126740	<i>CTNNA2</i>	Intrónica	No	2	0,31	A	0,41	0,30	No
51	rs2164807	<i>GNLY-ATOH8</i>	Intergénica	No	2	0,47	G	0,15	1,00	No
52	rs17716942	<i>IFIH1</i>	Intrónica	No	2	0,13	C	0,08	0,74	No
53	rs35667974	<i>IFIH1</i>	Región codificante	Isoleucina>Valina	2	0,00	G	1,00	1,00	No
54	rs3783543	<i>IL1A</i>	Intrónica	No	2	0,28	T	0,11	0,31	D'=0,93 r²=0,93
55	rs17561	<i>IL1A</i>	Región codificante	Valina>Leucina	2	0,30	T	0,06	0,87	
56	rs1143634	<i>IL1B</i>	Región codificante	Prolina>Leucina	2	0,24	T	0,55	0,43	
57	rs16944	<i>IL1B</i>	Intergénica	No	2	-	-	-	-	No
58	rs397211	<i>IL1RN</i>	Intergénica	No	2	0,34	C	0,19	0,15	No
59	rs13393173	<i>LASS6</i>	Intrónica	No	2	0,22	A	0,11	0,83	No
60	rs7574865	<i>STAT4</i>	Intrónica	No	2	0,23	T	1,00	0,06	No
61	rs7744	<i>MyD88</i>	UTR	No	3	0,12	G	0,70	0,76	No
62	rs1801282	<i>PPAR-γ</i>	Región codificante	Prolina>Alanina	3	0,07	G	1,00	0,57	No
63	rs658971 [#]	<i>SLC12A8</i>	Intrónica	No	3	0,23	A	0,83	0,01	D'=0,99 r²=0,99
64	rs9831295	<i>SLC12A8</i>	Intrónica	No	3	0,25	G	0,58	0,84	

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
65	rs651630	SLC12A8	Intrónica	No	3	0,43	T	0,38	0,19	No
66	rs2137599	SLC12A8	Intrónica	No	3	-	-	-	-	-
67	rs437943	EPS15	Intergénica	No	4	0,30	G	0,87	0,20	No
68	rs6822844	IL21	Intergénica	No	4	0,09	T	0,07	1,00	No
69	rs11096957*	TLR10/1/6	Región codificante	Tirosina>Serina	4	0,45	C	0,02	0,55	No
70	rs2289318	TLR2	Intrónica	No	4	0,13	G	1,00	0,49	No
71	rs1232027	DHFR	Intergénica	No	5	0,31	A	0,75	0,37	No
72	rs3213094	IL12B	Intrónica	No	5	0,20	A	0,39	0,63	D'=0,99 r²=0,99
73	rs12188300	IL12B	Intergénica	No	5	0,08	T	0,49	1,00	
74	rs2082412	IL12B	Intergénica	No	5	0,20	A	0,21	1,00	
75	rs3212227	IL12B	UTR	No	5	0,20	C	0,21	0,63	
76	rs2546890	IL12B	Intergénica	No	5	0,49	A	0,32	0,31	D'=0,97 r²=0,97
77	rs6887695	IL12B	Intergénica	No	5	0,29	C	0,32	0,15	
78	rs1800925	IL13	Intergénica	No	5	0,17	T	0,81	0,42	No
79	rs20541 [#]	IL13	Región codificante	Arginina>Cisteína	5	0,17	T	1,00	0,03	D'=0,99 r²=0,97
80	rs848	IL13	UTR	No	5	0,18	T	0,53	0,09	
81	rs96844	MAP3K1	Intergénica	No	5	0,29	C	0,06	0,58	No
82	rs2431697	PTTG1	Intergénica	No	5	0,44	C	0,88	0,66	No
83	rs1050152	SLC22A4	Región codificante	No	5	0,44	T	0,47	0,24	D'=0,99 r²=0,99
84	rs3792876	SLC22A4	Intrónica	No	5	0,08	T	0,49	0,67	
85	rs17728338	TNIP1	Intergénica	No	5	0,06	A	0,14	0,85	No
86	rs2073048	C6orf10	Intrónica	No	6	0,07	T	0,06	0,57	D'=0,99 r²=0,96
87	rs2022544	C6orf10	Intrónica	No	6	0,07	A	0,06	0,57	

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
88	rs1576	CCHCR1	Región codificante	Alanina>Glicina	6	0,31	G	0,27	1,00	D'=0,96 r²=0,96
89	rs879882	HLA-C	Intergénica	No	6	0,38	T	0,09	0,87	
90	rs1265181	HLA-C	Intergénica	No	6	0,17	G	0,30	0,51	
91	rs13437088	HLA-B/MICA	Intergénica	No	6	0,31	T	0,44	0,64	D'=0,83 r²=0,83
92	rs6934187	MICA-A9	Intrónica	No	6	0,34	G	0,39	0,65	
93	rs12191877	HLA-C	Intergénica	No	6	0,25	T	0,74	0,12	D'=0,99 r²=0,99
94	rs10484554	HLA-C	Intergénica	No	6	0,25	T	0,74	0,12	
95	rs1150735	HLA-C	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
96	rs13191343	HLA-C	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
97	rs3134792	HLA-C	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
98	rs2395029	HPC5	Región codificante	Glicina>Triptófano	6	0,04	G	0,24	1,00	No
99	rs1342642	IL20RA	Región codificante	Treonina>Isoleucina	6	0,29	T	0,87	0,48	No
100	rs1167846	IL20RA	Intrónica	No	6	0,31	T	0,41	0,87	D'=0,99 r²=0,86
101	rs1167849	IL20RA	Intrónica	No	6	0,34	A	0,20	0,75	
102	rs1184860	IL20RA	Intrónica	No	6	0,34	C	0,20	1,00	
103	rs10945919	QKI	Intergénica	No	6	0,32	G	0,10	0,25	No
104	rs2071543	LMP	Región codificante	Tirosina>Serina	6	-	-	-	-	-
105	rs2010963	VEGF	UTR	No	6	0,32	C	0,87	0,51	No
106	rs699947	VEGF	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
107	rs3871246	PSORSIC3	UTR	No	6	-	-	-	-	-
108	rs241447	TAP2	Región codificante	Aspartato>Glicina	6	0,29	G	1,00	0,19	No
109	rs1800453*#	TAP1	Región codificante	Aspartato>Glicina	6	0,16	G	0,01	0,01	D'=0,89 r²=0,89
110	rs17587	LMP	Región codificante	Treonina>Alanina	6	0,22	A	0,85	0,06	

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
111	rs10499194 [#]	TNFAIP3	Intergénica	No	6	0,33	T	0,24	0,02	D'=0,99 r²=0,99
112	rs6920220	TNFAIP3	Intergénica	No	6	0,17	A	0,44	0,80	
113	rs610604	TNFAIP3	Intrónica	No	6	0,34	C	0,62	0,43	No
114	rs1799964	TNF	Intergénica	No	6	0,24	C	0,58	0,54	D'=0,99 r²=0,99
115	rs909253	LTA	Intrónica	No	6	0,24	C	0,86	1,00	
116	rs361525	TNF	Intergénica	No	6	0,09	A	0,45	1,00	
117	rs1799724	TNF	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
118	rs1800629	TNF	Intergénica	No	6	-	-	-	-	-
119	rs240993	TRAF3IP2	Intrónica	No	6	0,26	T	0,08	0,37	No
120	rs33980500	TRAF3IP2	Región codificante	Glutamina>Stop	6	0,09	T	1,00	0,23	No
121	rs13210247	TRAF3IP2	Intrónica	No	6	0,10	G	0,70	0,66	No
122	rs6908425	CDKAL1	Intrónica	No	6	0,20	T	0,44	0,61	No
123	rs916514	DPP6	Intrónica	No	7	0,09	C	0,41	1,00	No
124	rs1799983	eNOS	Región codificante	Serina>Isoleucina	7	0,40	T	0,76	0,88	No
125	rs1800795	IL6	Intergénica	No	7	0,35	C	0,53	0,15	No
126	rs854547	PON1	UTR	No	7	0,36	G	0,43	0,28	D'=0,98 r²=0,92
127	rs854548	PON1	Intergénica	No	7	0,20	A	0,62	0,14	
128	rs854555	PON1	Intrónica	No	7	0,34	A	0,62	0,16	
129	rs10088247	CSMD1	Intrónica	No	8	0,27	C	0,85	0,72	D'=0,89 r²=0,89
130	rs7007032	CSMD1	Intrónica	No	8	0,33	C	0,63	0,08	
131	rs11986055 [#]	IKBKB	Intrónica	No	8	0,05	C	1,00	0,03	No
132	rs1799929	NAT2	Región codificante	No	8	0,45	T	1,00	0,89	D'=0,99 r²=0,95
133	rs1801280	NAT2	Región codificante	No	8	0,46	C	0,77	1	

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
134	rs3849942	C9orf72	Intergénica	No	9	0,26	A	0,86	0,70	D'=0,96 r²=0,92
135	rs774359	C9orf72	UTR	No	9	0,28	C	0,60	0,36	
136	rs868856	MOBKL2B	Intergénica	No	9	0,31	T	0,74	0,31	
137	rs2814707	MOBKL2B	Intergénica	No	9	-	-	-	-	-
138	rs7046653	IFNK	Intergénica	No	9	-	-	-	-	-
139	rs1076160	TSC1	Intrónica	No	9	0,43	A	0,15	1,00	No
140	rs4962153	TTP	Intrónica	No	9	0,21	A	0,12	0,66	No
141	rs11591741	CHUK	Intrónica	No	10	0,44	C	0,89	0,30	No
142	rs187238 [#]	IL18	Intergénica	No	11	0,31	C	0,51	0,02	No
143	rs1939015	MMP27	Región codificante	Isoleucina>Valina	11	-	-	-	-	-
144	rs2430561	IFN-γ	Intrónica	No	12	0,46	A	0,66	0,46	No
145	rs11541076	IRAK3	UTR	No	12	0,17	A	0,60	0,48	No
146	rs12580100	RPS26	Intergénica	No	12	0,12	G	0,50	0,50	No
147	rs4149570	TNFR1	Intergénica	No	12	0,39	T	0,55	0,36	D'=0,99 r²=0,99
148	rs767455*	TNFR1	Región codificante	No	12	0,41	C	0,03	0,23	
149	rs4516035	VDR	Intergénica	No	12	0,41	C	0,88	0,66	No
150	rs6311*	5-HTR2A	Intergénica	No	13	0,47	T	0,001	0,46	No
151	rs3812888	COG6	Intrónica	No	13	0,46	C	0,56	0,31	No
152	rs7993214	COG6	Intrónica	No	13	0,30	T	0,51	0,15	No
153	rs3751385 [#]	GJB2	UTR	No	13	0,24	T	0,05	0,03	No
154	rs2282276	CLMN	Intrónica	No	14	0,08	C	0,53	1,00	No
155	rs8016947	NFKBIA	Intergénica	No	14	0,41	T	0,57	0,75	D'=0,80 r²=0,80
156	rs2145623	NFKBIA	Intergénica	No	14	0,30	C	0,24	0,21	

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
157	rs2254441	PSTP1P1	Intrónica	No	15	0,13	A	0,54	1,00	No
158	rs4775912	USP8-TNFAIP8L3	Intrónica	No	15	0,18	C	0,80	1,00	D'=0,99 r²=0,92
159	rs3803369	USP8-TNFAIP8L3	Intrónica	No	15	0,18	A	0,63	1,00	
160	rs10782001	FBXL19	Intrónica	No	16	0,34	G	0,09	1,00	No
161	rs4785452*	CYLD	Intergénica	No	16	0,48	T	0,046	0,47	D'=0,87 r²=0,83
162	rs8056611*	CYLD	Intergénica	No	16	0,50	A	0,046	0,89	
163	rs718226	CYLD	Intergénica	No	16	0,41	G	0,06	0,18	
164	rs1861759	NOD2	Región codificante	Glutamato>Alanina	16	-	-	-	-	-
165	rs1975974	C17orf51	Intergénica	No	17	0,24	G	0,46	0,40	No
166	rs1634517	CCL4L	Intrónica	No	17	0,25	A	1,00	0,56	No
167	rs4792847	MAP3K14	Intrónica	No	17	0,46	A	0,56	0,56	No
168	rs1024611	MCPI	Intergénica	No	17	0,25	C	0,86	0,84	No
169	rs4788850	NAT9	Región codificante	Alanina>Glicina	17	0,06	G	0,28	0,41	D'=0,97 r²=0,98
170	rs2305213	NAT9	Región codificante	Prolina>Leucina	17	0,06	C	0,31	0,41	
171	rs4795067	NOS2	Intrónica	No	17	0,34	G	0,46	0,12	No
172	rs734232	SLC9A3R1	Intergénica	No	17	-	-	-	-	-
173	rs763361	CD226	Región codificante	Prolina>Leucina	18	0,45	T	0,08	0,56	No
174	rs514315	SERPINB8	Intergénica	No	18	0,40	C	0,30	0,052	No
175	rs3136645	NFKB1B	Región codificante	No	19	0,25	C	0,59	0,54	No
176	rs9403	NFKB1B	UTR	No	19	0,42	C	0,47	1,00	No
177	rs12459358	PSORS6	Intergénica	No	19	0,34	T	0,75	0,11	No
178	rs12983316	SMARCA4	Intrónica	No	19	0,15	G	1,00	0,24	No
179	rs1800471	TGFB1	Región codificante	Prolina>Arginina	19	-	-	-	-	-

	SNP	GEN	LOCALIZACIÓN	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CRM	MAF	ALELO	EHW_C	EHW_Ps	DL
180	rs12720356	TYK2	Región codificante	Glicina>Valina	19	0,07	G	0,21	1,00	No
181	rs9304742	ZNF816A	Intergénica	No	19	0,39	C	0,14	0,88	No
182	rs597980	ADAM33	Intrónica	No	20	0,43	T	0,19	1,00	No
183	rs2787094	ADAM33	UTR	No	20	0,21	C	0,41	0,28	No
184	rs6138150	CST5	Intergénica	No	20	0,16	C	0,62	0,41	No
185	rs6028945	MAFB	Intergénica	No	20	0,14	T	0,75	0,26	D'=0,85 r²=0,85
186	rs6071980	MAFB	Intergénica	No	20	0,16	C	0,76	0,49	
187	rs2769982	RNF114	Región codificante	No	20	0,43	C	0,89	0,64	No
188	rs1008953	SDC4	Intergénica	No	20	0,26	A	0,28	0,71	No
189	rs645544	SLC9A8	Intrónica	No	20	0,39	G	0,38	0,36	No
190	rs2280883 [#]	FOXP3	Intrónica	No	X	0,50	T	0,31	0,03	D'=0,99 r²=0,99
191	rs3761548	FOXP3	Intrónica	No	X	0,45	C	0,69	0,07	
192	rs3027898 [#]	IRAK1	Intergénica	No	X	0,18	C	0,32	0,02	No

Tabla S4. Resultados del análisis univariante (ajustados y sin ajustar por el rs12191877 en *HLA-C*) y multivariante de polimorfismos asociados con la psoriasis (197 controles vs. 191 pacientes). Sólo se muestran los SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante ajustado por el rs12191877 que se incluyeron en el análisis multivariante. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante; C: codominante; -: no hay dato. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2201841	<i>IL23R</i>	A	CC/CT	1,46 (1,08-1,98)	0,014	1,58 (1,12-2,21)	0,008	1,501 (0,879-2,562)	0,137
rs2476601	<i>PTPN22</i>	A	AA/AG	0,56 (0,32-0,97)	0,055	0,53 (0,28-0,97)	0,036	0,263 (0,081-0,852)	0,026
rs11209026	<i>IL23R</i>	D	AG	0,40 (0,20-0,82)	0,009	0,45 (0,21-0,97)	0,036	0,507 (0,165-1,551)	0,234
rs2485558	<i>RYR2</i>	R	GG	0,67 (0,24-1,93)	0,46	0,35 (0,10-1,21)	0,091	0,727 (0,085-6,216)	0,771
rs928655	<i>GBP6</i>	D	GG/AG	1,33 (0,88-2,01)	0,17	1,63 (1,03-2,58)	0,035	1,832 (0,863-3,889)	0,115
rs2240340	<i>PADI4</i>	A	AA	0,51 (0,29-0,92)	0,024	0,44 (0,22-0,86)	0,010	0,632 (0,361-1,107)	0,108
rs10919563	<i>PTPRC</i>	R	AA	6,36 (0,76-53,27)	0,041	10,39 (1,19-90,91)	0,011	5,869 (0,125-276,590)	0,638
rs1886734	<i>LCE3A</i>	R	TT	0,46 (0,24-0,88)	0,016	0,35 (0,17-0,72)	0,003	0,372 (0,001-226,239)	0,762
rs2243158	<i>IL19</i>	C	CG	0,66 (0,40-1,11)	0,051	0,67 (0,38-1,18)	0,165	-	-
rs1500941	<i>SPRR2F</i>	D	GG/AG	0,67 (0,43-1,05)	0,079	0,52 (0,32-0,86)	0,009	0,541 (0,241-1,214)	0,136
rs191190	<i>TNFR1</i>	R	CC	1,39 (1,05-1,85)	0,021	1,89 (1,07-3,35)	0,027	2,074 (0,799-5,383)	0,134
rs4112788	<i>LCE</i>	R	TT	0,47 (0,25-0,91)	0,022	0,35 (0,17-0,74)	0,004	0,799 (0,001-485,561)	0,945
rs4845454	<i>LCE3A</i>	R	CC	0,46 (0,24-0,88)	0,015	0,34 (0,17-0,72)	0,003	-	-
rs187238	<i>IL18</i>	C	CG	0,67 (0,43-1,02)	0,075	0,59 (0,37-0,96)	0,026	0,637 (0,289-1,407)	0,265
rs3751385	<i>GJB2</i>	C	CT	2,12 (1,38-3,25)	0,001	2,24 (1,40-3,59)	0,002	1,852 (0,861-3,983)	0,115
rs7993214	<i>COG6</i>	R	TT	0,51 (0,24-1,09)	0,077	0,59 (0,26-1,34)	0,202	-	-
rs8016947	<i>NFKB1A</i>	R	TT	0,66 (0,50-0,89)	0,005	0,46 (0,25-0,85)	0,012	0,997 (0,362-2,641)	0,964
rs2282276	<i>CLMN</i>	D	CC/CT	1,70 (0,96-3,00)	0,066	1,92 (1,02-3,59)	0,041	2,747 (0,917-8,225)	0,071

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs2145623	NFKBIA	A	CC/CG	1,72 (1,26-2,33)	4,00 E-4	1,95 (1,39-2,74)	7,46 E-05	1,705 (0,935-3,107)	0,082
rs1975974	C17orf51	A	GG/AG	0,46 (0,18-1,16)	0,091	0,70 (0,48-1,01)	0,054	0,590 (0,328-1,062)	0,079
rs763361	CD226	R	TT	1,40 (0,84-2,33)	0,190	1,80 (1,02-3,15)	0,04	2,652 (1,015-6,930)	0,047
rs12720356	TYK2	A	GG/GT	0,42 (0,23-0,78)	0,010	0,26 (0,13-0,54)	0,00007	0,138 (0,044-0,433)	0,001
rs12983316	SMARCA4	D	GG/AG	1,98 (1,27-3,10)	0,002	2,00 (1,22-3,27)	0,005	1,344 (0,614-2,942)	0,460
rs9304742	ZNF816A	R	CC	0,64 (0,37-1,10)	0,100	0,54 (0,29-0,99)	0,043	0,645 (0,258-1,612)	0,348
rs3136645	NFKBIB	D	CC/CT	0,68 (0,45-1,02)	0,060	0,73 (0,47-1,13)	0,156	-	-
rs17716942	IFIH1	R	CC	0,29 (0,06-1,40)	0,091	0,21 (0,04-1,10)	0,044	0,403 (0,046-3,503)	0,410
rs7574865	STAT4	R	TT	1,59 (0,70-3,64)	0,260	2,32 (0,95-5,68)	0,063	1,274 (0,303-5,362)	0,741
rs702873	PAPOLG-REL	A	AA/AG	0,76 (0,56-1,02)	0,063	0,73 (0,53-1,01)	0,059	0,345 (0,051-2,356)	0,278
rs3087243	CTLA4	A	GG/AG	1,79 (1,14-2,81)	0,011	1,39 (1,02-1,91)	0,037	1,343 (0,813-2,217)	0,249
rs3783543	IL1A	D	TT/CT	1,59 (1,06-2,38)	0,025	1,59 (1,14-2,23)	0,006	1,935 (1,091-3,431)	0,024
rs13017599	c-REL	D	AA/AG	0,69 (0,46-1,03)	0,071	0,75 (0,48-1,17)	0,199	-	-
rs35667974	IFIH1	D	AG	0,00 (0,00-0,00)	0,099	0,00 (0,00-0,00)	0,078	0,00 (0,00-0,00)	0,999
rs842636	REL-PAPOLG	A	AA/AG	0,77 (0,57-1,03)	0,078	0,73 (0,53-1,02)	0,060	1,457 (0,218-9,726)	0,697
rs2164807	GNLY-ATOH8	D	GG/AG	1,60 (1,03-2,50)	0,036	1,62 (0,99-2,64)	0,053	1,673 (0,744-3,761)	0,213
rs2769982	RNF114	D	CC/CT	0,70 (0,52-0,93)	0,012	0,54 (0,34-0,87)	0,011	0,712 (0,332-1,526)	0,383
rs6071980	MAFB	D	CC/CT	1,63 (1,05-2,53)	0,028	1,42 (0,88-2,30)	0,154	-	-
rs658971	SLC12A8	D	AA/AG	1,33 (0,89-1,99)	0,160	1,50 (0,96-2,35)	0,073	1,195 (0,569-2,509)	0,639
rs7744	MyD88	R	GG	4,19 (0,46-37,81)	0,150	5,70 (0,58-55,81)	0,097	37,049 (0,312-4399,74)	0,138
rs437943	EPS15	R	GG	0,44 (0,20-0,95)	0,032	0,41 (0,18-0,97)	0,035	0,648 (0,163-2,584)	0,539

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
rs6822844	IL21	C	GT	0,61 (0,34-1,09)	0,017	0,59 (0,31-1,12)	0,018	0,511 (0,198-1,318)	0,165
rs12188300	IL12B	D	TT/AT	1,99 (1,13-3,51)	0,016	2,00 (1,07-3,72)	0,027	5,540 (1,854-16,554)	0,002
rs17728338	TNIP1	A	AA/AG	1,84 (0,99-3,44)	0,093	1,54 (0,76-3,10)	0,226	-	-
rs1232027	DHFR	D	AA/AG	0,65 (0,44-0,98)	0,038	0,61 (0,39-0,95)	0,029	0,656 (0,322-1,337)	0,246
rs3792876	SLC22A4	D	TT/CT	1,72 (0,97-3,07)	0,062	1,96 (1,03-3,71)	0,038	4,007 (1,345-11,939)	0,013
rs20541	IL13	D	TT/CT	0,58 (0,37-0,90)	0,014	0,56 (0,34-0,91)	0,017	1,043 (0,162-6,730)	0,965
rs848	IL13	D	TT/GT	0,58 (0,38-0,89)	0,012	0,60 (0,37-0,96)	0,032	0,439 (0,075-2,560)	0,360
rs10499194	TNFAIP3	C	CT	1,75 (1,15-2,68)	0,017	1,83 (1,15-2,92)	0,026	2,498 (1,151-5,423)	0,021
rs909253	LTA	A	CC/CT	0,67 (0,48-0,93)	0,017	0,76 (0,52-1,09)	0,137	-	-
rs1265181	HLA-C	A	GG/CG	2,05 (1,38-3,04)	3,00 E-04	0,97 (0,59-1,57)	0,891	-	-
rs610604	TNFAIP3	D	CC/AC	1,39 (0,93-2,08)	0,110	1,47 (0,94-2,30)	0,094	1,154 (0,561-2,374)	0,697
rs6908425	CDKAL1	A	TT/CT	0,63 (0,44-0,89)	0,008	0,56 (0,38-0,82)	0,003	0,592 (0,320-1,094)	0,094
rs12191877	HLA-C	A	TT/CT	4,94 (3,29-7,42)	1,25 E-17	-	-	19,138 (8,565-42,759)	0,000
rs240993	TRAF3IP2	R	TT	2,67 (1,08-6,59)	0,026	3,22 (1,21-8,55)	0,016	0,947 (0,197-4,551)	0,946
rs33980500	TRAF3IP2	D	TT/CT	1,48 (0,88-2,50)	0,140	1,80 (1,02-3,20)	0,042	1,712 (0,667-4,396)	0,264
rs241447	TAP2	A	GG/AG	1,60 (1,18-2,19)	0,003	1,37 (0,97-1,93)	0,070	1,363 (0,778-2,388)	0,279
rs6934187	MICA-A9	A	GG/CG	1,58 (1,16-2,14)	0,003	1,41 (1,01-1,98)	0,045	1,582 (0,764-3,276)	0,217
rs13437088	HLA-B-MICA	D	TT/CT	2,12 (1,42-3,19)	2,00 E-04	1,92 (1,23-2,99)	0,004	1,103 (0,406-2,997)	0,848
rs10484554	HLA-C	A	CT/TT	4,94 (3,29-7,42)	1,25 E-17	-	-	-	-
rs879882	HLA-C	A	CT/TT	0,51 (0,37-0,69)	1,33 E-05	0,77 (0,54-1,09)	0,141	-	-
rs17587	LMP	R	AA	0,27 (0,07-0,98)	0,029	0,23 (0,05-0,97)	0,028	0,455 (0,056-3,570)	0,446
rs1576	CCHCR1	A	CG/GG	1,71 (1,25-2,35)	8,00 E-04	1,26(0,89-1,80)	0,195	-	-

				ANÁLISIS UNIVARIANTE (sin ajustar)		ANÁLISIS UNIVARIANTE (ajustado por el rs12191877)		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
rs854548	<i>PONI</i>	R	AA	1,98 (0,77-5,08)	0,140	2,67 (0,98-7,33)	0,051	3,053 (0,426-21,874)	0,267
rs11986055	<i>IKBKB</i>	C	AC	0,51 (0,25-1,06)	0,055	0,48 (0,21-1,08)	0,019	0,206 (0,056-0,761)	0,018

Tabla S5. Se muestran los haplotipos significativos ($p \leq 0,05$) que se asociaron con psoriasis. *Alelo minoritario; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Tabla adaptada de Prieto-Pérez et al. 2015.

A) Gen *IL1*

	<i>IL1A</i>	<i>IL1A</i>	<i>IL1β</i>	FRECUENCIA			
	rs3783543	rs17561	rs1143634	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p
1	C	G	C	0,452	0,355	1,00	---
2	T*	G	C	0,229	0,307	1,64 (1,15 - 2,34)	0,007
3	C	T*	T*	0,206	0,223	1,35 (0,93 - 1,98)	0,12
4	C	T*	C	0,088	0,091	1,34 (0,80 - 2,24)	0,27
5	C	G	T*	0,017	0,017	1,16 (0,24 - 5,59)	0,86

B) Gen *HLA-C*

	<i>HLA-C</i>	<i>HLA-C</i>	<i>HLA-C</i>	<i>HLA-C</i>	FRECUENCIA			
	rs1265181	rs12191877	rs10484554	rs879882	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p
1	C	C	C	T*	0,431	0,278	1,00	---
2	C	C	C	C	0,376	0,317	1,36 (0,90 - 2,05)	0,14
3	G*	T*	T*	C	0,050	0,214	8,23 (4,30 - 15,78)	<0,0001
4	C	T*	T*	C	0,053	0,138	4,41 (2,40 - 8,10)	<0,0001
5	G*	C	C	C	0,069	0,026	0,45 (0,17 - 1,17)	0,1
6	C	T*	T*	T*	0,021	0,028	3,01 (0,82 - 10,98)	0,096

Tabla S6. Resultados del análisis univariante (sin ajustar y ajustado por el rs12191877 en desequilibrio de ligamiento con el alelo HLA-C*0602) y multivariante para los polimorfismos en los genes *IL17F* e *IL17A*: pacientes con (N=48) y sin artritis psoriásica (N=146) vs. controles (N=197). Asimismo se indican las frecuencias genotípicas y alélicas del rs763780 (*IL17F*) y rs2275913 y rs10484879 (*IL17A*). *OR (IC 95%), valor de p, modelo (D: dominante, R: recesivo), genotipo de riesgo; PsA: artritis psoriásica.

SNP	Genotipo	Controles (%) N=197	Pacientes sin PsA (%) N=146	Pacientes sin PsA vs. controles*	Pacientes sin PsA vs. controles. Ajustado por el rs12191877	Pacientes con PsA (%) N=48	Pacientes con PsA vs. controles*	Pacientes con PsA vs. controles. Ajustado por el rs12191877
rs763780	TT	184 (93,4)	134 (91,8)	OR=1,27 (0,56-2,87); p=0,570; D; TC	OR=1,15 (0,46-2,84); p=0,766; D; TC	41 (85,4)	OR=2,42 (0,91-6,43); p=0,090; D; TC	OR=1,67 (0,53-5,29); p=0,392; D; TC
	TC	13 (6,6)	12 (8,2)			7 (14,6)		
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)			0 (0,0)		
	Alelo C	13 (3,3)	11 (4,1)			7 (7,3)		
rs2275913	GG	96 (49,0)	64 (44,1)	OR=0,65 (0,31-1,35); p=0,239; R; AA	OR=0,70 (0,32-1,55); p=0,370; R; AA	19 (40,4)	OR=1,40 (0,73-2,67); p=0,304; D; GA/AA	OR=1,24 (0,61-2,53); p=0,545; D; GA/AA
	GA	77 (39,0)	69 (47,6)			24 (51,1)		
	AA	24 (12,0)	12 (8,3)			4 (8,5)		
	Alelo A	125 (31,7)	93 (31,8)			32 (33,3)		
rs10484879	GG	112 (57,0)	83 (56,9)	OR=0,38 (0,14-1,04); p= 0,044 ; R; TT	OR=0,39 (0,13-1,15); p=0,073; R; TT	24 (51,1)	OR=0,47 (0,10-2,11); p=0,283; R; TT	OR=0,51 (0,11-2,41); p=0,363; R; TT
	GT	68 (35,0)	58 (39,7)			21 (44,7)		
	TT	17 (6,0)	5 (3,4)			2 (4,3)		
	Alelo T	102 (25,9)	68 (23,3)			25 (26,04)		

Tabla S7. Resultados del análisis univariante (sin ajustar y ajustado por el rs12191877 en desequilibrio de ligamiento con el alelo HLA-C*0602) y multivariante para los polimorfismos en los genes *IL17F* e *IL17A*: pacientes con psoriasis tipo I (N=158) y pacientes con psoriasis tipo II (N=36) vs. controles (N=197). Asimismo se indican las frecuencias genotípicas y alélicas del rs763780 (*IL17F*) y rs2275913 y rs10484879 (*IL17A*). *OR (IC 95%), valor de p, modelo (D: dominante, R: recesivo; C: codominante), genotipo de riesgo.

SNP	Genotipo	Controles (%) N=197	Pacientes con psoriasis tipo I (%) N=158	Pacientes con psoriasis tipo I vs. controles*	Pacientes con psoriasis tipo I vs. controles. Ajustados por el rs12191877*	Pacientes con psoriasis tipo II (%) N=36	Pacientes con psoriasis tipo II vs. controles*	Pacientes con psoriasis tipo II vs. controles. Ajustado por el rs12191877*
rs763780	TT	184 (93,4)	143 (90,5)	OR=1,48 (0,68-3,22); p=0,320; D; TC	OR=1,11 (0,45-2,74); p=0,813; D; TC	32 (88,9)	OR=1,77 (0,54-5,77); p=0,365; D; TC	OR=1,66 (0,49-5,63); p=0,429; D; TC
	TC	13 (6,6)	15 (9,5)			4 (11,1)		
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)			0 (0,0)		
	Alelo C	13 (3,3)	15 (4,8)			4 (5,6)		
rs2275913	GG	96 (49,0)	69 (44,0)	OR=1,39 (0,89-2,16); p=0,088; C; GA	OR=1,36 (0,82-2,25); p=0,254; C; GA	14 (40)	OR=1,43 (0,69-3,96); p=0,339; D; GA/AA	OR=1,41 (0,67-2,97); p=0,362; D; GA/AA
	GA	77 (39,0)	77 (49,0)			16 (45,7)		
	AA	24 (12,0)	11 (7,0)			5 (14,3)		
	Alelo A	125 (31,7)	99 (31,3)			26 (36,1)		
rs10484879	GG	112 (57,0)	92 (58,2)	OR=0,42 (0,16-1,09); p=0,059; R; TT	OR=0,40 (0,14-1,13); p=0,071; R; TT	15 (42,9)	OR=0,44 (0,05-3,54); p=0,063; C; TT	OR=0,47 (0,06-3,87); p=0,070; C; TT
	GT	68 (35,0)	60 (38,0)			19 (54,3)		
	TT	17 (6,0)	6 (3,8)			1 (2,9)		
	Alelo T	102 (25,9)	72 (22,8)			21 (29,2)		

Tabla S8. Revisión de los SNP asociados con psoriasis tipo I (de inicio temprano) y II (de inicio tardío). SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; INDEL: inserción, deleción; DEL: deleción; ¹Información obtenida de la página web del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) y GeneCards (<http://www.genecards.org/>); #Estudio realizado en población pediátrica (<18 años); *asociación encontrada en nuestro estudio.

SNP	GEN	FUNCIÓN ¹	TIPO I	TIPO II	TIPO I vs. II	BIBLIOGRAFÍA
-	HLA-C*0602	Codifica una molécula de clase I importante en la respuesta inmune ya que presenta péptidos procedentes del lumen del retículo endoplasmático	X	X		(Chang et al. 2005; Bergboer et al. 2012; Lu et al. 2013; Lysell et al. 2013; Mabuchi et al. 2014)
-	HLA-C*12:02			X		(Mabuchi et al. 2014)
rs1265181	HLA-C		X		X	(Munir et al. 2015)
rs12191877			X*		X*	(Lu et al. 2013; Munir et al. 2015)
rs4406273			X		X	(Munir et al. 2015)
rs2395029			X			(Munir et al. 2015)
rs10484554			X	X	X	(Lu et al. 2013; Lysell et al. 2013; Masouri et al. 2014)
rs13191099				X		(Hebert et al. 2015)
rs10876882	HLA-A			X		(Hebert et al. 2015)
rs33980500	TRAF3IP2	Codifica una proteína que regula la respuesta a citoquinas e interacciona con las proteínas TRAF	X			(Munir et al. 2015)
rs71562288				X		(Hebert et al. 2015)
rs2233278	TNIP1	Codifica una proteína que desempeña un papel relevante en la regulación de la activación del NF-κβ			X	(Munir et al. 2015)
rs17728338					X	(Munir et al. 2015)
rs1295685	IL13	Codifica una citoquina involucrada en varias etapas de la maduración y diferenciación de los linfocitos B	X			(Munir et al. 2015)
rs17716942	IFIH1	Codifica una proteína involucrada en numerosos procesos biológicos como la embriogénesis, la espermatogénesis y el crecimiento y división celular	X			(Lu et al. 2013)
rs1990760				X		(Hebert et al. 2015)
rs27524	ERAP1	Codifica una aminopeptidasa involucrada en el procesamiento de los precursores del complejo de histocompatibilidad de clase I	X			(Bergboer et al. 2012) #
rs11209026	IL23R	Codifica una subunidad del receptor para IL23A/IL23	X			(Bergboer et al. 2012) #
rs72676067				X		(Hebert et al. 2015)

SNP	GEN	FUNCIÓN ¹	TIPO I	TIPO II	TIPO I vs. II	BIBLIOGRAFÍA
rs10876882	IL23A	Codifica una subunidad para IL23 que está involucrada en la respuesta inmune		X		(Hebert et al. 2015)
-	LCE3B/LCE3C-DEL	Codifica un precursor de la envoltura queratinizada del estrato córneo	X			(Xu et al. 2011; Bergboer et al. 2012) #
rs2546890	IL12B	Codifica una subunidad de IL12 que ejerce sus funciones sobre los linfocitos T y natural <i>killers</i>	X	X		(Haase et al. 2014; Hebert et al. 2015)
rs60813083	RNF114	Codifica una proteína que desempeña un papel en la espermatogénesis		X		(Hebert et al. 2015)
rs887998	IL1R1	Codifica un receptor para IL1 involucrado en las respuestas inflamatorias		X		(Hebert et al. 2015)
rs16944	IL1B	Codifica una citoquina producida por los macrófagos activados y está involucrada en la respuesta inmune, proliferación, diferenciación celular y apoptosis		X		(Reich et al. 2002; Hebert et al. 2015)
rs2853550				X		(Hebert et al. 2015)
rs26653	ERAP1	Codifica una aminopeptidasa involucrada en el procesamiento de las moléculas de clase I	X			(Lysell et al. 2013)
rs30187			X			(Lysell et al. 2013)
rs2227473	IL22	Codifica IL22 involucrada en la respuesta inflamatoria	X			(Nikamo et al. 2014)
rs2227483			X			(Nikamo et al. 2014)
INDEL rs35774195/rs10784699			X			(Nikamo et al. 2014)
rs6822844	IL2/IL21	Codifica citoquinas importantes en la respuesta inmune innata y adaptativa que inducen la diferenciación, proliferación y activación de macrófagos, células natural <i>killers</i> , linfocitos B y T	X			(Warren et al. 2011)
rs2069778			X			(Warren et al. 2011)
rs6311	HTR2A	Codifica un receptor para la serotonina		X		(Ronpirin et al. 2010)
rs12459358	PSORS6	Es un locus genético asociado con susceptibilidad a psoriasis	X		*	(Huffmeier et al. 2009)
rs1800629	TNF	Codifica una citoquina producida por los macrófagos y que regula la proliferación celular, diferenciación y apoptosis, así como, el metabolismo de lípidos y la coagulación	X			(Nedoszytko et al. 2007; Jia et al. 2013)
rs361525			X		*	(Hohler et al. 1997; Reich et al. 1999; Reich et al. 2002; Long et al. 2004; Nedoszytko et al. 2007; Jia et al. 2013)
rs3733197	BANK1	Codifica una proteína involucrada en la movilización de calcio intracelular	X			(Zhang et al. 2011)
rs755622	MIF	Codifica una linfocina involucrada en la respuesta inmune, inmunoregulación e inflamación		X	X	(Wu et al. 2009)

SNP	GEN	FUNCIÓN ¹	TIPO I	TIPO II	TIPO I vs. II	BIBLIOGRAFÍA
rs6693899	<i>IL10</i>	Codifica una citoquina producida por los monocitos y los linfocitos que desempeña funciones de inmunoregulación e inflamación		X	X	(Wongpiyabovorn et al. 2008)
rs1800896				X		(Craven et al. 2001)
rs4341	<i>ACE</i>	Codifica una enzima involucrada en catalizar la conversión de angiotensina I a su péptido activado	X			(Weger et al. 2007)
SNP en las posiciones del ADN: –1540, –1512, –1451, –460, –152	<i>VEGFA</i>	Codifica una proteína involucrada en la angiogénesis, vasculogénesis, crecimiento celular endotelial, migración celular e inhibición de la apoptosis		X		(Barile et al. 2006)
SNPs at positions: –386, –404	<i>CCHCR1</i>	Codifica una proteína que puede regular la proliferación y la diferenciación de queratinocitos	X			(Chang et al. 2004)
-	CCHCR1*WW allele		X			(Chang et al. 2005)

Tabla S9. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 a los 3 meses del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis. La tabla muestra los resultados del análisis univariante y multivariante (N=144 pacientes). Sólo se muestran los SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante que se incluyeron en el análisis multivariante. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; C: codominante; D: dominante; R: recesivo; -: no hay dato; *SNP en desequilibrio de ligamiento con rs2916205 ($D'=0,99$; $p < 2E-16$); #SNP en desequilibrio de ligamiento con rs2073048 ($D'=0,99$; $p=0,00$); •SNP en desequilibrio de ligamiento con rs12191877 ($D'=0,99$; $p=0,00$); ¹: odds ratio de no respuesta.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR ¹ (IC 95%)	p	OR ¹ (IC 95%)	p
rs2201841	<i>IL23R</i>	R	CC	2,98 (1,11-8,03)	0,034	3,87 (0,69-21,73)	0,125
rs2916205	<i>PGLYRP4-24</i>	D	AG/GG	2,49 (1,12-5,55)	0,027	3,62 (1,00-13,07)	0,050
rs821421*	<i>PGLYRP3-19</i>	D	AC/AA	2,49 (1,12-5,55)	0,027	-	-
rs3006448*	<i>PGLYRP4-16</i>	D	AC/CC	2,49 (1,12-5,55)	0,027	-	-
rs3006452*	<i>PGLYRP4-07</i>	D	CG/CC	2,49 (1,12-5,55)	0,027	-	-
rs3006457*	<i>PGLYRP4-30</i>	D	CT/TT	2,46 (1,10-5,49)	0,030	-	-
rs2206593	<i>PTGS2</i>	A	AG/AA	0,16 (0,02-1,21)	0,020	0,15 (0,01-1,83)	0,137
rs2243188	<i>IL19</i>	C	AC	2,18 (1,02-4,70)	0,007	2,15 (0,65-7,15)	0,212
rs4112788	<i>LCE</i>	D	CT/TT	2,15 (1,00-4,66)	0,047	0,00 (0,00-ND)	0,999
rs4149570	<i>TNFR1</i>	R	TT	2,80 (1,09-7,16)	0,035	4,10 (0,90-18,72)	0,069
rs1975974	<i>C17orf51</i>	D	AG/GG	0,29 (0,12-0,70)	0,003	0,47 (0,12-1,87)	0,280
rs9304742	<i>ZNF816A</i>	R	CC	2,98 (1,11-8,03)	0,034	7,66 (1,37-42,70)	0,020
rs11126740	<i>CTNNA2</i>	R	AA	6,14 (1,91-19,78)	0,0018	20,56 (2,75-153,69)	0,003
rs13017599	<i>REL</i>	C	AG	2,05 (0,93-4,50)	0,05	3,54 (0,97-12,88)	0,055
rs7744	<i>MYD88</i>	R	GG	9,00 (0,91-89,35)	0,039	5,08 (0,26-98,73)	0,283
rs2546890	<i>IL12B</i>	A	AG/GG	1,91 (1,098-3,38)	0,024	3,22 (1,23-8,40)	0,017
rs2431697	<i>PTTG1</i>	A	CT/CC	2,02 (1,17-3,47)	0,009	2,01 (0,79-5,14)	0,146
rs96844	<i>MAP3K1</i>	A	CT/CC	0,41 (0,21-0,83)	0,008	0,17 (0,05-0,56)	0,004

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR ¹ (IC 95%)	p	OR ¹ (IC 95%)	p
rs2073048	<i>C6orf10</i>	A	CT/TT	2,75 (1,10-6,88)	0,031	0,75 (0,19-3,01)	0,680
rs2022544[#]	<i>C6orf10</i>	A	AG/AA	2,75 (1,10-6,88)	0,031	-	-
rs12191877	<i>HLA-C</i>	A	CT/TT	0,46 (0,24-0,87)	0,013	0,30 (0,11-0,88)	0,027
rs10484554[•]	<i>HLA-C</i>	A	CT/TT	0,46 (0,24-0,87)	0,013	-	-

Tabla S10. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 a los 6 meses del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis. La tabla muestra los resultados del análisis univariante y multivariante (N=133 pacientes). Sólo se muestran los SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante que se incluyeron en el análisis multivariante. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; D: dominante; C: codominante; R: recesivo; -: no hay dato; *SNP en desequilibrio de ligamiento con rs1800871 ($D' = 0,99$; $p = 0,00$), haplotipo no significativo ($p = 0,083$); #SNP significativos en hombres en el cromosoma X, pero no en mujeres; ambos SNP se encontraban en desequilibrio de ligamiento; ¹: odds ratio de no respuesta.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR ¹ (IC 95%)	p	OR ¹ (IC 95%)	p
rs2206593	<i>PTGS2</i>	A	AG/AA	0,20 (0,03-1,54)	0,050	0,00 (0,00--)	0,998
rs1061622	<i>TNFR1B</i>	C	GT	2,13 (0,94-4,86)	0,038	3,98 (0,97-16,39)	0,056
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	D	CT/CC	5,22 (1,17-23,37)	0,009	13,32 (1,67-106,50)	0,015
rs1800871	<i>IL10</i>	R	TT	0,00 (0,00-ND)	0,050	0,00 (0,00--)	0,999
rs1800872*	<i>IL10</i>	R	AA	0,00 (0,00-ND)	0,048	-	-
rs2243188	<i>IL19</i>	R	AA	0,00 (0,00-ND)	0,026	0,00 (0,00--)	0,999
rs6311	<i>HTR2A</i>	D	CT/TT	4,53 (1,28-16,06)	0,007	5,60 (1,10-28,63)	0,038
rs1024611	<i>MCP1</i>	R	CC	0,00 (0,00-ND)	0,035	0,00 (0,00--)	0,999
rs3087243	<i>CTLA4</i>	D	AG/GG	0,41 (0,17-0,98)	0,048	0,37 (0,09-1,53)	0,169
rs6028945	<i>MAFB</i>	A	GT/TT	0,29 (0,09-0,87)	0,014	0,18 (0,03-1,15)	0,070
rs651630	<i>SLC12A8</i>	R	TT	2,57 (1,05-6,28)	0,043	4,01 (0,88-18,31)	0,073
rs2546890	<i>IL12B</i>	A	AG/GG	2,16 (1,14-4,08)	0,014	4,11 (1,23-13,81)	0,022
rs96844	<i>MAP3K1</i>	D	CT/CC	0,24 (0,09-0,61)	0,001	0,24 (0,06-0,97)	0,045
rs6908425	<i>CDKAL1</i>	A	CT/TT	0,35 (0,12-1,00)	0,026	0,14 (0,03-0,66)	0,013
rs10945919	<i>QKI</i>	C	AG	2,78 (1,15-6,71)	0,028	3,62 (0,90-14,49)	0,069
rs2280883 [#]	<i>FOXP3</i>	D	TT/CT	3,60 (1,12-11,53)	0,024	150,88 (0,00--)	0,999
rs3761548 [#]	<i>FOXP3</i>	D	CC/AC	4,15 (1,29-13,33)	0,012	0,01 (0,00--)	0,999

Tabla S11. Polimorfismos asociados con eficacia para el PASI75 al año del tratamiento con anti-TNF en pacientes con psoriasis. La tabla muestra los resultados del análisis univariante y multivariante (N=113 pacientes). Sólo se muestran los SNP con una $p \leq 0,05$ en el análisis univariante que se incluyeron en el análisis multivariante. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; D: dominante; C: codominante; R: recesivo; -: no hay dato; *SNP en desequilibrio de ligamiento con rs2546890 ($D'=0,97$; $p=0,00$); #SNP en desequilibrio de ligamiento con rs1799929 ($D'=0,99$; $p=0,00$), haplotipo no significativo ($p=0,43$); •SNP en desequilibrio de ligamiento con rs2280883 ($D'=0,99$; $p=0,00$), haplotipo no significativo ($p=0,07$); ¹: odds ratio de no respuesta.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
				OR ¹ (IC 95%)	p	OR ¹ (IC 95%)	p
rs2476601	<i>PTPN22</i>	D	AG	0,00 (0,00--)	0,0098	0,77 (0,14-4,09)	0,757
rs1061622	<i>TNFR1B</i>	C	GT	2,73 (1,03-7,23)	0,046	2,16 (0,73-6,39)	0,163
rs1343152	<i>IL23R</i>	R	CC	0,18 (0,02-1,42)	0,042	1,81 (0,47-7,02)	0,392
rs928655	<i>GBP6</i>	D	AG/GG	0,34 (0,11-1,02)	0,042	0,43 (0,15-1,24)	0,118
rs191190	<i>TNFR1</i>	C	CT	3,16 (0,95-10,47)	0,039	1,74 (0,52-5,80)	0,367
rs2243188	<i>IL19</i>	R	AA	0,00 (0,00--)	0,049	0,00 (0,00--)	0,999
rs2254441	<i>PSTPIP1</i>	D	AG/AA	0,14 (0,02-1,11)	0,016	0,51 (0,12-2,13)	0,354
rs1975974	<i>C17orf51</i>	R	GG	7,50 (1,17-48,14)	0,035	0,98 (0,12-8,31)	0,984
rs1024611	<i>MCP1</i>	A	CT/CC	0,28 (0,09-0,83)	0,008	0,54 (0,20-1,47)	0,227
rs4795067	<i>NOS2</i>	R	GG	0,00 (0,00--)	0,013	0,76 (0,12-4,68)	0,765
rs9403	<i>NFKB1B</i>	D	CG/CC	0,34 (0,13-0,92)	0,030	1,67 (0,54-5,13)	0,372
rs17716942	<i>IFIH1</i>	A	CT/CC	2,90 (1,12-7,54)	0,032	0,68 (0,20-2,30)	0,531
rs397211	<i>IL1RN</i>	R	CC	0,00 (0,00--)	0,015	0,35 (0,04-3,32)	0,359
rs2289318	<i>TLR2</i>	A	CG/GG	0,20 (0,03-1,53)	0,050	0,55 (0,16-1,93)	0,350
rs2546890	<i>IL12B</i>	A	AG/GG	2,99 (1,34-6,66)	0,005	2,79 (1,02-7,64)	0,046
rs6887695*	<i>IL12B</i>	A	CG/CC	2,60 (1,19-5,66)	0,014	0,54 (0,16-1,84)	0,327
rs96844	<i>MAP3K1</i>	A	CT/CC	0,09 (0,02-0,40)	0,000	0,54 (0,21-1,39)	0,199

				ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	OR ¹ (IC 95%)	p	OR ¹ (IC 95%)	p
rs1799929	NAT2	R	TT	0,17 (0,02-1,33)	0,033	0,00 (0,00--)	1,000
rs1801280 [#]	NAT2	R	CC	0,16 (0,02-1,25)	0,026	1,03 E-10 (0,00--)	1,000
rs774359	C9orf72	D	CT/CC	2,85 (1,00-8,06)	0,041	1,11 (0,38-3,23)	0,843
rs1076160	TSC1	R	AA	0,16 (0,02-1,25)	0,026	0,80 (0,19-3,39)	0,764
rs2280883	FOXP3	D	TT	18,70 (2,24-155,85)	0,000	0,00 (0,00--)	0,999
HOMBRES							
rs2280883	FOXP3	R	TT	0,00 (0,00--)	0,002	0,00 (0,00--)	0,999
MUJERES							
rs3761548•	FOXP3	D	CC	22,00 (2,63-184,00)	0,000	1,07 E-9 (0,00--)	0,999
HOMBRES							
rs3761548•	FOXP3	R	CC	0,00 (0,00--)	0,006	2,33 E-18 (0,00--)	0,998
MUJERES							

Tabla S12. Resultados de los haplotipos significativos para los SNP en desequilibrio de ligamiento mostrados en las Tablas S9, S10 y S11 ($p \leq 0,05$ en el análisis univariante; PASI75). *Alelo minoritario; PASI: índice del área y la gravedad de la psoriasis; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

A) *PGLYRP*

PASI75 (3 meses)	rs2916205	rs821421	rs3006448	rs3006452	rs3006457	FRECUENCIA	OR (IC 95%)	p
1	A	C	A	G	C	0,865	1,00	---
2	G*	A*	C*	C*	T*	0,135	2,30 (1,10-4,82)	0,028

B) *HLA-C*

PASI75 (3 meses)	rs12191877	rs10484554	FRECUENCIA	OR (IC 95%)	p
1	C	C	0,618	1,00	---
2	T*	T*	0,382	0,46 (0,24-0,87)	0,018

C) *C6orf10*

PASI75 (3 meses)	rs2073048	rs2022544	FRECUENCIA	OR (IC 95%)	p
1	C	G	0,927	1,00	---
2	T*	A*	0,073	2,75 (1,10-6,88)	0,032

D) *FOXP3*

PASI75 (6 meses) en hombres	rs2280883	rs3761548	FRECUENCIA	OR (IC 95%)	p
1	C	A	0,533	1,00	---
2	T*	C*	0,442	1,98 (1,10-3,56)	0,025

E) *IL12B*

PASI75 (1 año)	rs2546890	rs6887695	FRECUENCIA	OR (IC 95%)	p
1	A	G	0,513	1,00	---
2	G*	C*	0,279	3,55 (1,46-8,66)	0,006

Tabla S13. Polimorfismos asociados con reacciones psoriasiformes (136 pacientes sin reacciones psoriasiformes vs. 25 pacientes con estas reacciones). Sólo se muestran SNP con una $p \leq 0,1$ en el análisis univariante que se incluyeron en el análisis multivariante. SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: aditivo; R: recesivo; D: dominante; C: codominante; -: no hay dato; *resultados en mujeres, ya que el gen *FOXP3* está en el cromosoma X. Tabla adaptada de Cabaleiro et al. 2015.

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	Pacientes SIN reacción psoriasiforme (N=136)	Pacientes CON reacción psoriasiforme (N=25)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)	P	ANÁLISIS MULTIVARIANTE OR (IC 95%)	P
rs11209026	<i>IL23R</i>	D	GA	4 (2,9%)	5 (20,0%)	8,25 (2,04-33,33)	0,004	11011,59 (17,36-6,98E06)	0,005
rs10788861	<i>PRR9</i>	R	AA	23 (16,9%)	8 (32,0%)	2,31 (0,89-5,99)	0,095	0,62 (0,03-13,03)	0,756
rs2243158	<i>IL19</i>	C	CG	17 (12,6%)	8 (32,0%)	3,18 (1,19-8,50)	0,051	1,21 (0,03-49,90)	0,919
rs191190	<i>TNFR1</i>	R	CC	35 (25,9)	2 (8,0%)	0,25 (0,06-1,11)	0,032	0,06 (0,002-1,94)	0,111
rs2243188	<i>IL19</i>	D	AA/AC	61 (44,9%)	16 (64,0%)	2,19 (0,90-5,29)	0,077	47,33 (0,75-2989,87)	0,068
rs2254441	<i>PSTP1P1</i>	A	GA/AA	34 (25,0%)	2 (8,0%)	0,27 (0,06-1,16)	0,036	0,02 (0,00-1,28)	0,066
rs4775912	<i>USP8-TNFAIP8L3</i>	A	CT/CC	48 (35,6%)	3 (12,0%)	0,26 (0,08-0,87)	0,009	0,00 (0,00--)	1,000
rs3803369	<i>USP8-TNFAIP8L3</i>	A	AG/AA	48 (35,3%)	3 (12,0%)	0,26 (0,08-0,88)	0,0098	2,24E06 (0,00--)	1,000
rs10782001	<i>FBXL19</i>	R	GG	17 (12,6%)	7 (28,0%)	2,70 (0,98-7,41)	0,065	32,85 (1,46-738,37)	0,028
rs4785452	<i>CYLD</i>	R	TT	33 (24,3%)	2 (8,0%)	0,27 (0,06-1,21)	0,047	2,71 (0,004-1658,60)	0,760
rs8056611	<i>CYLD</i>	D	AG/GG	97 (71,3%)	22 (88,0%)	2,95 (0,83-10,42)	0,062	321,37 (0,60-173438,81)	0,072
rs718226	<i>CYLD</i>	A	AG/GG	84 (62,2%)	19 (76,0%)	1,72 (0,95-3,12)	0,069	0,39 (0,06-2,39)	0,307
rs514315	<i>SERPINB8</i>	C	CT	83 (61,0%)	9 (36,0%)	0,35 (0,13-0,91)	0,067	0,39 (0,06-2,39)	0,741
rs12983316	<i>SMARCA4</i>	D	AG/GG	47 (34,8%)	14 (56,0%)	2,38 (1,00-5,66)	0,048	6,68 (0,31-145,65)	0,227
rs3136645	<i>NFKB1B</i>	R	CC	7 (5,1%)	4 (16,0%)	3,51 (0,95-13,04)	0,078	19,54 (0,69-556,89)	0,082
rs7574865	<i>STAT4</i>	D	GT/TT	58 (42,6%)	5 (20,0%)	0,34 (0,12-0,95)	0,027	0,35 (0,02-6,05)	0,471
rs3087243	<i>CTLA4</i>	D	AG/GG	110 (80,9%)	14 (56,0%)	0,30 (0,12-0,74)	0,010	0,001 (0,00-0,24)	0,012

SNP	Gen	Modelo	Genotipo de riesgo	Pacientes SIN reacción psoriasiforme (N=136)	Pacientes CON reacción psoriasiforme (N=25)	ANÁLISIS UNIVARIANTE OR (IC 95%)	p	ANÁLISIS MULTIVARIANTE OR (IC 95%)	p
rs3783543	IL1A	A	CT/TT	65 (47,8%)	16 (64,0%)	1,83 (0,99-3,40)	0,056	0,75 (0,07-8,31)	0,817
rs2164807	GNLY-ATOH8	R	AA	27 (20,1%)	10 (40,0%)	2,64 (1,07-6,53)	0,040	6,81 (0,58-79,63)	0,126
rs7744	MYD88	A	AG-GG	36 (26,5%)	3 (12,0%)	0,38 (0,12-1,28)	0,077	0,02 (0,00-1,33)	0,067
rs651630	SLC12A8	R	TT	32 (23,7%)	2 (8,0%)	0,28 (0,06-1,25)	0,054	0,00 (0,00-0,06)	0,011
rs11096957	TLR10/1/6	D	AC/CC	91 (67,4%)	21 (84,0%)	2,54 (0,82-7,84)	0,080	2,63 (0,15-45,36)	0,506
rs96844	MAP3K1	D	CT/CC	72 (52,9%)	7 (28,0%)	0,35 (0,14-0,88)	0,020	0,03 (0,00-1,33)	0,071
rs10499194	TNFAIP3	R	TT	7 (5,1%)	4 (16,0%)	3,51 (0,95-13,04)	0,078	100,66 (0,29-34891,11)	0,122
rs12191877	HLA-C	D	CT/TT	85 (62,5%)	20 (80,0%)	2,40 (0,85-6,79)	0,080	6,29 (0,10-411,41)	0,389
rs6920220	TNFAIP3	D	AG/AA	39 (28,9%)	12 (48,0%)	2,27 (0,95-5,41)	0,066	3,56 (0,11-115,01)	0,474
rs10484554	HLA-C	D	CT/TT	85 (62,5%)	20 (80,0%)	2,40 (0,85-6,79)	0,08	-	-
rs1800453	TAPI	A	AG/GG	36 (26,5%)	3 (12,0%)	0,39 (0,12-1,24)	0,064	0,009 (0,00-0,45)	0,018
rs1799964	TNF- α	C	CT	45 (33,1%)	14 (56,0%)	2,32 (0,97-5,53)	0,034	0,17 (0,01-4,26)	0,281
rs4962153	ADAMTS13	R	AA	8 (5,9%)	0 (0,0%)	0,00 (0,00--)	0,094	0,00 (0,00--)	0,998
rs2280883*	FOXP3	D	CT/TT	34 (61,8%)	12 (85,7%)	3,71 (0,75-18,22)	0,073	11,11 (0,46-266,13)	0,131

Curriculum vitae: Actividades de formación e investigación llevadas a cabo durante el periodo de realización de la tesis doctoral (septiembre 2011 - octubre 2015).

CONTRATOS / BECAS DE INVESTIGACIÓN

- ✚ Personal contratado FPI (Formación de Personal Investigador) de la convocatoria del programa propio de la UAM-2013 para la realización de la tesis doctoral (Madrid, octubre 2013 - actualmente).
- ✚ Becaria pre-doctoral a cargo del proyecto “Búsqueda de Marcadores Genéticos Predictores de Respuesta a Fármacos Biológicos en el Tratamiento de la Psoriasis” (PI10/01740). Fundación Teófilo Hernando – Servicio de Farmacología Clínica - Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, septiembre 2011 - octubre 2013).

ESTANCIAS PREDOCTORALES

- ✚ Estancia predoctoral en el Centro de Genómica Aplicada asociado al Children’s Hospital of Philadelphia y la Universidad de Pensilvania (PENN) (Filadelfia, 19 Enero 2015 – 17 Abril 2015).

FORMACIÓN COMPLEMENTARIA AL DOCTORADO

A) MÁSTER

- ✚ Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos XV edición (2013-2014).

B) CURSOS FORMATIVOS

- ✚ 4 cursos de análisis estadístico de datos: SPSS 15.0. / R 3.0.2. (SNPassoc package) / G-Stat 2.0. (2011-2013).
- ✚ 12 cursos de medicina personalizada / Farmacogenómica / Farmacogenética / PCR a tiempo real / Investigación / Ética (2011-2014).
- ✚ 4 cursos de Buena práctica clínica / Soporte vital básico / Estudios de bioequivalencia (2012-2014).

C) OTROS

- ✚ Participación como revisor de 6 artículos científicos.
- ✚ Participación como investigador colaborador en 23 estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad realizados en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid; 2012-2014).
- ✚ Docencia. Taller M1.3: Ejemplo de un ensayo clínico independiente en psoriasis”. 1,5 horas de duración. XVI Edición del Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos. Curso académico 2014 – 2015, 23 de octubre de 2014.

COLABORACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- PI10/01740. Financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Instituto de Salud Carlos III. “Búsqueda de marcadores genéticos predictores de respuesta a fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis”. Duración: 3 años. Investigador Principal: Francisco Abad Santos.
- PI13/01598. Financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Instituto de Salud Carlos III. “Estudio de marcadores epigenéticos asociados a la respuesta a fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis”. Duración: 3 años. Investigador Principal: Francisco Abad Santos.

PUBLICACIONES INTERNACIONALES

- Prieto-Pérez, R.**, Cabaleiro, T., Daudén, E., Abad-Santos, F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J.* 2013 Jan; 13(4):297-305.
- Prieto-Pérez, R.**, Cabaleiro, T., Daudén, E., Ochoa, D., Román, M., Abad-Santos, F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013 Oct; 4(13):1623-34.
- Prieto-Pérez, R.**, Ochoa, D., Cabaleiro, T., Román, M., Sánchez-Rojas S.D., Talegón, M., Abad-Santos, F. Evaluation of the relationship between polymorphisms in *CYP2C8* and *CYP2C9* and the pharmacokinetics of celecoxib. *J Clin Pharmacol.* 2013 Dec; 53(12):1261-7.
- Prieto-Pérez, R.**, Cabaleiro, T., Daudén, E., Ochoa, D., Román, M., Abad-Santos, F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis.* 2013; 2013:613086.
- Prieto-Pérez, R.**, Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaranz, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2015 May; 172(5):1432-5.
- Ochoa, D.* **Prieto-Pérez, R.***, Román, M., Talegón, M., Rivas, A., Galicia, I., Abad-Santos, F., Cabaleiro, T. Effect of gender and *CYP2C9* and *CYP2C8* polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers. Accepted in *Pharmacogenomics.* 2015 Jun; 16(9):939-48. *DO and RPP have equally contributed to the paper.
- Cabaleiro, T.* **Prieto-Pérez, R.***, Navarro, R., Solano, G., Román, M., Ochoa, D., Abad-Santos, F., Daudén, E. Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with

psoriasis. Accepted in Pharmacogenomics J. *TC and RPP have equally contributed to the paper.

- ✚ **Prieto-Pérez, R.**, Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaran, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. The polymorphism rs763780 in the *IL17F* gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. Accepted in Pharmacogenomics.
- ✚ **Prieto-Pérez, R.**, Solano-López, G., Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., Baniandrés, O., López Estebaran, JL., de la Cueva, P., Daudén, E., Abad-Santos, F. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Accepted in J Immunol Res.
- ✚ Cabaleiro, T., Román, M., Ochoa, D., Talegón, M., **Prieto-Pérez, R.**, Wojnicz, A., Lopez-Rodríguez, R., Novalbos, J., Abad-Santos, F. Evaluation of the relationship between gender, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. Drug Metab Dispos. 2013 Jan; 41(1):224-9.
- ✚ Cabaleiro, T., **Prieto-Pérez, R.**, Ochoa, D., Abad-Santos, F. Application of pharmacogenomics and other new technologies to drug development. Med Clin (Barc). 2013 Apr; 140(12):558-63.
- ✚ Cabaleiro, T., Román, M., Gallo, E., Ochoa, D., Tudelilla, F., Talegón, M., **Prieto-Pérez, R.**, García-Díez, A., Daudén, E., Abad-Santos, F. Association between psoriasis and polymorphisms in the *TNF-α*, *IL12B*, and *IL23R* genes in Spanish patients. Eur J Dermatol. 2013 Oct; 23(5):640-5.
- ✚ Gámez-del-Estal, MM., Contreras, I., **Prieto-Pérez, R.**, Ruiz-Rubio, M. Epigenetic effect of testosterone in the behavior of *C. elegans*. A clue to explain androgen-dependent autistic traits? Front Cellular Neurosci. 2014 Mar; 8(69):1-12.
- ✚ Román, M., Ochoa, D., Sánchez-Rojas, SD., Talegón, M., **Prieto-Pérez, R.**, Rivas, A., Abad-Santos, F., Cabaleiro, T. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. Pharmacogenomics. 2014 Nov; 15(15):1893-901.

OTROS PREMIOS / MÉRITOS DE INTERÉS

- ✚ 3 comunicaciones premiadas como primer autor (XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología, 2014; XXIII FARMADRID, 2014; XXI FARMADRID, 2012).
- ✚ Premio Juan de Azúa. Solano-López Morel G., **Prieto-Pérez R.**, Abad- Santos F., et al. Search for genetic markers associated with moderate-to-severe plaque psoriasis. Academia Española de Dermatología y Venereología, 2014.
- ✚ Premio SEFC Bioibérica. Abad-Santos F., **Prieto-Pérez R.**, Ochoa D., et al. Pharmacogenetics of psoriasis and response to biological drugs, Cádiz, 2013.
- ✚ 10 publicaciones nacionales en Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) y Prescripción de Fármacos (PdF).
- ✚ 3 contribuciones en congresos internacionales (julio 2012 - junio 2015).
- ✚ 15 contribuciones en congresos nacionales (julio 2012 - julio 2015).

